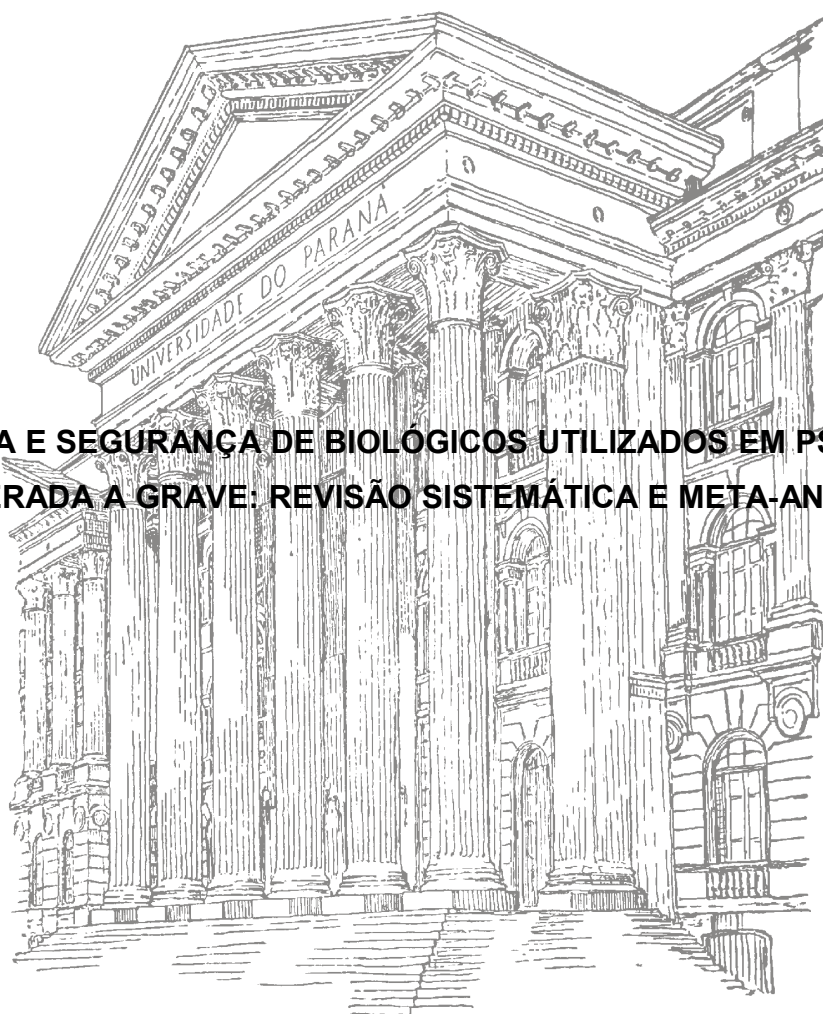


UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

RANGEL RAY GODOY

**EFICÁCIA E SEGURANÇA DE BIOLÓGICOS UTILIZADOS EM PSORÍASE
MODERADA A GRAVE: REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE**



CURITIBA

2013

RANGEL RAY GODOY

**EFICÁCIA E SEGURANÇA DE BIOLÓGICOS UTILIZADOS EM PSORÍASE
MODERADA A GRAVE: REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE**

Dissertação a ser apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, do Setor de Ciências da Saúde, da Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientador: Cassyano Januário Correr

Coorientador: Michel Fleith Otuki

CURITIBA

2013

TERMO DE APROVAÇÃO


RANGEL RAY GODOY

Título: EFICÁCIA E SEGURANÇA DE IMUNOBIOLOGICOS UTILIZADOS EM PSORIASIS MODERADA A GRAVE: REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE

Dissertação aprovada como requisito parcial para a obtenção de grau de Mestre no Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, da Universidade Federal do Paraná, área de concentração: Insumos, Medicamentos e Correlatos.


Prof. Dr. Cassiano Januário Corrêa
Orientador


Prof. Dr. Leonardo Régis Leira Pereira
Universidade de São Paulo – USP – Ribeirão Preto


Prof. Dra. Milene Zanoni da Silva Vosgerau
Universidade Federal do Paraná

Curitiba, 08 de fevereiro de 2013.

Dedico este trabalho aos meus pais
Joarez Godoy e Vera Gallo e à querida
irmã Rayana Gabriela Godoy,
minha linda flor.

Dedico este trabalho também àqueles que
se dedicam à arte e à ciência com
objetivo de tornar o mundo mais belo.

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos amigos, colegas e professores que participaram de alguma maneira da construção deste trabalho.

“Rather than love, than money, than fame, give me truth”

Henry David Thoreau

*“La vie est celle-ci: Essayer de s'équilibrer tout le temps entre les
choix e les conséquences”*

Jean Paul Sartre

*“I would have nothing to object against the growing knowledge of
humanity if people with it became more sensible”*

Jack London

RESUMO

A psoríase é uma doença crônica que afeta principalmente o órgão cutâneo e que está associada a várias comorbidades. Pacientes com a condição moderada a grave da doença eventualmente são tratados por terapias sistêmicas. Dentre estas, as não biológicas estão associadas a desenvolvimento de eventos adversos em órgãos alvo e intolerância ao tratamento. Os medicamentos biológicos são tecnologias recentes, mais caras e com característica de não afetarem órgãos alvo. Este trabalho pretende avaliar a eficácia e a segurança a curto prazo dos medicamentos biológicos para psoríase moderada a grave. Para isso, foi realizada uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados e controlados de fase II e/ou III, seguida de meta-análises diretas e combinadas dos dados. Obteve-se 20.677 registros da busca em base de dados e da busca manual, dentre os quais 91 estudos foram incluídos por contemplarem os critérios de inclusão, totalizando 15.586 pacientes avaliados. A maioria dos pacientes é do sexo masculino e a idade média foi de 44,1 anos. Todos os estudos incluídos foram considerados de alta qualidade, segundo método de avaliação. Todos os ensaios clínicos traziam o placebo como grupo comparador, o que sugeriu a realização da comparação de múltiplos tratamentos (MTC) com a finalidade de comparar biológicos entre si. Os resultados da meta-análise direta de eficácia demonstraram evidente superioridade dos biológicos sobre placebo, com diferentes medidas de resposta para cada medicamento. Em relação a desfechos de segurança avaliados nas meta-análises diretas, se pode concluir que, para a maioria dos biológicos não há diferença estatisticamente significativa entre placebo e tratamento, entretanto, os biológicos Efalizumab e Infliximab demonstraram taxas significativamente superiores de eventos adversos. Em relação à tolerabilidade, a avaliação na meta-análise direta mostrou que a taxa de abandono ao tratamento foi maior no biológico Infliximab e menor no Ustekinumab, quando comparados com placebo. Os resultados das comparações combinadas mostram que o Infliximab é o biológico mais eficaz e que o Alefacept é o menos eficaz. Quanto à segurança, o Infliximab e o Efalizumab foram os menos seguros, avaliando-se o desfecho de quaisquer eventos adversos durante os estudos em suas fases controladas. Em relação ao desfecho de eventos adversos sérios, não houve diferença estatística entre os biológicos neste componente avaliado a curto prazo.

Palavras-chave: biológicos, psoríase, eficácia, segurança.

ABSTRACT

Psoriasis is a chronic disease that affects mainly the skin and is associated with many co-morbidities. Patients that develop the moderate-to-severe condition eventually need to be treated with systemic therapies. Among those, non biologics medicines are associated with arise of adverse events in target organs and intolerance to treatment. By the other side, biologics are recent technologies, more expensive and with characteristics do not related with toxicity in target organs. This work aims to evaluate the efficacy and short term security of the biologics for psoriasis moderate-to-severe. For this, a systematic review of randomized clinical trials phase II or/and III, followed by direct and combined meta-analysis of the data were made. From the systematic search in databases and manual search we found 20,677 articles, among which 91 were included in our study because they contemplate the inclusion criteria, aggregating 15,586 patients evaluated. The majority of the patients were male and the average age was 44,1 years-old. All of our included studies were considered high quality studies, according with a method of evaluation. All clinical trials were tested against placebo, what suggested for us the performing of combined meta-analysis (MTC) with objective of compare the biologics between themselves. Our results of direct meta-analysis of efficacy show evident superiority from biologics over placebo, with some variation in response for each medicine evaluated. With respect to the security outcomes evaluated in direct meta-analysis, we can conclude that, for the majority of the biologics there is no statistical difference between placebo and treatment, however the biologics Efalizumab and Infliximab showed significant superiority in the rate of adverse events. About tolerability, the evaluation in the direct meta-analysis had showed a rate of withdrawal to treatment more frequent in the biologic Infliximab group and less frequent in the Ustekinumab group, in comparison with placebo. The results of the combined comparisons showed that Infliximab is the biologic with more efficacy and Efalizumab with less efficacy values. Related with security profile, Infliximab and Efalizumab are the less safe biologic, according to the outcome of any adverse event in controlled phase evaluation. Regarding the serious adverse events, we concluded that there are no differences between biologics for that specific outcome when evaluated in short term treatment.

Keywords: biologics, psoriasis, efficacy, safety.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 01 - ETAPAS QUE NORTEIAM A DECISÃO EM SAÚDE. A REVISÃO SISTEMÁTICA É A ETAPA DE SÍNTESE DA LITERATURA.....	26
FIGURA 02 - HIERARQUIA DE EVIDÊNCIAS.....	28
FIGURA 03 – GRÁFICO DE UMA META-ANÁLISE HIPOTÉTICA DE COMPARAÇÕES DIRETAS.....	29
FIGURA 04 - CORTES HISTOLÓGICOS DA PELE.....	33
FIGURA 05 - CÉLULA DENDRÍTICA E LINFÓCITO T – INTERAÇÃO NO INÍCIO DA REAÇÃO IMUNOLÓGICA DA PSORÍASE.....	34
FIGURA 06 - APRESENTAÇÕES CLÍNICAS DA PSORÍASE.....	37
FIGURA 07 - SEVERIDADE DAS ESCALAS DE ERITEMA, ESPESSURA OU INFILTRAÇÃO E DESCAMAÇÃO.....	42
FIGURA 08 – INSTRUMENTO PASI DE AVALIAÇÃO DA GRAVIDADE DA PSORÍASE.....	43
FIGURA 09 – FIGURAS ESQUEMÁTICAS DOS BIOLÓGICOS.....	49
FIGURA 10 - PÁPULAS ERITEMATOSAS NA PARTE SUPERIOR DA MÃO, DECORRENTES DO USO DO ETANERCEPT EM UM PACIENTE.....	51
FIGURA 11 - MECANISMOS DE AÇÃO DOS ANTI-TNFA APROVADOS PARA PSORÍASE NO BRASIL.....	52
FIGURA 12 - FIGURA ESQUEMÁTICA DO CERTOLIZUMAB PEGOL.....	52
FIGURA 13 - ERUPÇÃO PALMOPLANTAR DECORRENTE DA UTILIZAÇÃO DO CERTOLIZUMAB PEGOL EM PACIENTES COM ARTRITE REUMATÓIDE.....	53
FIGURA 14 - MODELO ESQUEMÁTICO DOS MECANISMOS DOS MEDICAMENTOS MODULADORES DE CÉLULA T EFALIZUMAB E ALEFACEPT.....	57
FIGURA 15 – A – PACIENTE COM PSORÍASE GRAVE. B - PACIENTE TRATADO COM EFALIZUMAB POR DOZE SEMANAS. C – PACIENTE COM REAÇÃO PRONUNCIADA APÓS INTERRUPÇÃO DO EFALIZUMAB POR CINCO SEMANAS... ..	58
FIGURA 16 - REAÇÕES ADVERSAS DO ABATACEPT. - PACIENTES COM REAÇÃO CUTÂNEA DECORRENTE DA UTILIZAÇÃO DO ABATACEPT PARA ARTRITE REUMATÓIDE.....	59
FIGURA 17 – PRINCIPAIS INTERLEUCINAS ALVO DOS PRINCIPAIS BIOLÓGICOS UTILIZANDOS PARA PSORÍASE.....	61
FIGURA 18 - DESCRIÇÃO ESQUEMÁTICA (FLOW CHART) DOS PROCEDIMENTOS PARA SELEÇÃO DOS ARTIGOS PARA A REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE.....	74

LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1 - NÚMERO DE ARTIGOS POR MEDICAMENTO, PRODUZIDOS DESDE O ANO 2000 ATÉ 2011.....	75
GRÁFICO 2 - GRÁFICO DE RISCO DE VIÉS: JULGAMENTO DOS AUTORES SOBRE CADA ITEM DE RISCO DE VIÉS APRESENTADOS COMO PORCENTAGEM ATRAVÉS DE TODOS OS ESTUDOS INCLUÍDOS.....	83
GRÁFICO 03 - META-ANÁLISES DE BIOLÓGICOS VS PLACEBO PARA O DESFECHO PASI 50 EM ATÉ 24 SEMANAS DE TRATAMENTO.....	85
GRÁFICO 04 - META-ANÁLISES DE BIOLÓGICOS VS PLACEBO PARA O DESFECHO PASI-75 EM ATÉ 24 SEMANAS DE TRATAMENTO.....	88
GRÁFICO 05 - META-ANÁLISES DE BIOLÓGICOS VS PLACEBO PARA O DESFECHO PASI – 90 EM ATÉ 24 SEMANAS DE TRATAMENTO.....	91
GRÁFICO 06 - META-ANÁLISES DE BIOLÓGICOS VS PLACEBO PARA O DESFECHO PGA CLEARED OF ALMOST CLEARED EM ATÉ 24 SEMANAS DE TRATAMENTO.....	93
GRÁFICO 07 - META-ANÁLISES DE BIOLÓGICOS VS PLACEBO PARA O DESFECHO ACR 20 EM ATÉ 16 SEMANAS DE TRATAMENTO.....	95
GRÁFICO 08 - META-ANÁLISES DE BIOLÓGICOS VS PLACEBO PARA O DESFECHO PSARC EM ATÉ 16 SEMANAS DE TRATAMENTO.....	97
GRÁFICO 09 - META-ANÁLISE DO USTEKINUMAB PARA O DESFECHO PASI MEAN IMPROVEMENT.....	98
GRÁFICO 10 - META-ANÁLISE DO INFLIXIMAB PARA O DESFECHO PHYSICIAN GLOBAL ASSESSMENT.....	99
GRÁFICO 11 - META-ANÁLISE DO INFLIXIMAB PARA O DESFECHO NPSI IMPROVEMENT.....	99
GRÁFICO 12 - META-ANÁLISES DE BIOLÓGICOS VS PLACEBO PARA O DESFECHO QUALQUER EVENTO ADVERSO EM ATÉ 24 SEMANAS DE TRATAMENTO.....	101
GRÁFICO 13 - META-ANÁLISES DE BIOLÓGICOS VS PLACEBO PARA O DESFECHO EVENTOS ADVERSOS SÉRIOS EM ATÉ 24 SEMANAS DE TRATAMENTO.....	103
GRÁFICO 14 - META-ANÁLISES DE BIOLÓGICOS VS PLACEBO PARA O DESFECHO DOR DE CABEÇA EM ATÉ 24 SEMANAS DE TRATAMENTO.....	104
GRÁFICO 15 - META-ANÁLISES DE BIOLÓGICOS VS PLACEBO PARA O DESFECHO INFECÇÕES EM ATÉ 24 SEMANAS DE TRATAMENTO.....	106
GRÁFICO 16 - META-ANÁLISES DE BIOLÓGICOS VS PLACEBO PARA O DESFECHO INFECÇÃO DO TRATO RESPIRATÓRIO SUPERIOR EM ATÉ 24 SEMANAS DE TRATAMENTO.....	108
GRÁFICO 17 - META-ANÁLISES DE BIOLÓGICOS VS PLACEBO PARA O DESFECHO NÁUSEA EM ATÉ 24 SEMANAS DE TRATAMENTO.....	109
GRÁFICO 18 - META-ANÁLISE DO USTEKINUMAB PARA O DESFECHO DE SEGURANÇA EVENTOS CARDIOVASCULARES.....	110

GRÁFICO 19 - META-ANÁLISE DO USTEKINUMAB PARA O DESFECHO DE SEGURANÇA Câncer Cutâneo.....	111
GRÁFICO 20 - META-ANÁLISE DO INFLIXIMAB PARA O DESFECHO DE SEGURANÇA DESENVOLVIMENTO DE ANTICORPO ANTINUCLEAR (ANA)....	112
GRÁFICO 21 - META-ANÁLISES DE BIOLÓGICOS VS PLACEBO PARA O DESFECHO ABANDONO POR EVENTO ADVERSO EM ATÉ 24 SEMANAS DE TRATAMENTO.....	114

LISTA DE QUADROS

QUADRO 01 - RESUMO DOS ANTI-TNF ALFA.....	55
QUADRO 02 - ELEMENTOS CONSIDERADOS PARA CRITÉRIO DE INCLUSÃO UTILIZANDO O ACRÔNIMO PICO – PACIENTE, INTERVENÇÃO, COMPARADOR E DESFECHOS (OUTCOMES)	65
QUADRO 03 - ELEMENTOS UTILIZADOS PARA COMPOR A ESTRATÉGIA DE BUSCA. FORAM CONSTRUÍDAS 14 ESTRATÉGIAS DE BUSCA, UTILIZANDO-SE, EM CADA UMA O NOME DE CADA BIOLÓGICO, 9 COM O CÓDIGOS DOS BIOLÓGICOS E 1 COM O TERMO “BIOLOGIC”, EM CADA BASE DE DADOS.....	68
QUADRO 4 - CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NA META-ANÁLISE.....	77
QUADRO 5 - COMPARAÇÕES DE DESFECHOS DE EFICÁCIA AVALIADOS POR MEIO DE VARIÁVEIS CATEGÓRICAS.....	79
QUADRO 6 - COMPARAÇÕES COMPARAÇÕES DE DESFECHOS DE EFICÁCIA AVALIADOS POR MEIO DE VARIÁVEIS QUANTITATIVAS.....	80
QUADRO 7 - COMPARAÇÕES DE DESFECHOS DE SEGURANÇA AVALIADOS POR MEIO DE VARIÁVEIS CATEGÓRICAS.....	80
QUADRO 08 - REGIME DE DOSES TEMPO DE AVALIAÇÃO NA FASE CONTROLADA DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NA REVISÃO SISTEMÁTICA.....	82
QUADRO 09 - BIOLÓGICOS QUE TIVERAM RESULTADOS ESTATISTICAMENTE SIGNIFICATIVOS CONTRA O PLACEBO NAS META-ANÁLISES PARA OS DESFECHOS DE SEGURANÇA AVALIADOS.....	113
QUADRO 10 - QUADRO DE COMPARAÇÕES COMBINADAS ENTRE MEDICAMENTOS PARA OS DESFECHO PASI75 E PASI90 EM VALORES DE RAZÃO DE CHANCE (OR [ICR95%]).....	117
QUADRO 11 - RANKING DE MEDIDA DE EFEITO (OR) PARA O DESFECHO DE EFICÁCIA PASI-75.....	119
QUADRO 12 - ANÁLISE DE SENSIBILIDADE PARA O DESFECHO PASI-75.....	120
QUADRO 13 - ANÁLISE DE SENSIBILIDADE PARA O DESFECHO PASI 90.....	121
QUADRO 14 - QUADRO DE COMPARAÇÕES COMBINADAS ENTRE MEDICAMENTOS PARA OS DESFECHOS EVENTOS ADVERSOS SÉRIOS E QUALQUER EVENTO ADVERSO EM VALORES DE RAZÃO DE CHANCE (OR [ICR95%]).....	123
QUADRO 15 - RANKING DE MEDIDA DE EFEITO (OR) PARA O DESFECHO DE SEGURANÇA QUALQUER EVENTO ADVERSO.....	125
QUADRO 16 - ANÁLISE DE SENSIBILIDADE PARA O DESFECHO EVENTOS ADVERSOS SÉRIOS.....	126
QUADRO 17 - ANÁLISE DE SENSIBILIDADE PARA O DESFECHO EVENTOS ADVERSOS QUAISQUER.....	127

LISTA DE TABELAS

TABELA 01 - DESFECHO PASI-50 PARA BIOLÓGICOS VS PLACEBO.....	85
TABELA 02 - DESFECHO PASI-75 PARA BIOLÓGICOS VS PLACEBO.....	87
TABELA 03 - DESFECHO PASI-90 PARA BIOLÓGICOS VS PLACEBO.....	90
TABELA 04 - DESFECHO PGA CLEARED OR ALMOST CLEARED PARA BIOLÓGICOS VS PLACEBO.....	92
TABELA 05 - DESFECHO ACR 20 PARA BIOLÓGICOS VS PLACEBO.....	95
TABELA 06 - DESFECHO PSARC PARA BIOLÓGICOS VS PLACEBO.....	96
TABELA 07 - DESFECHO QUALQUER EVENTO ADVERSO PARA BIOLÓGICOS VS PLACEBO.....	101
TABELA 08 - DESFECHO EVENTOS ADVERSOS SÉRIOS PARA BIOLÓGICOS VS PLACEBO.....	102
TABELA 09 - DESFECHO DOR DE CABEÇA PARA BIOLÓGICOS VS PLACEBO.....	103
TABELA 10 - DESFECHO INFECÇÕES PARA BIOLÓGICOS VS PLACEBO.....	105
TABELA 11 - DESFECHO INFECÇÃO DO TRATO RESPIRATÓRIO SUPERIOR PARA BIOLÓGICOS VS PLACEBO.....	107
TABELA 12 - DESFECHO NÁUSEA PARA BIOLÓGICOS VS PLACEBO.....	109
TABELA 13 - DESFECHO ABANDONO POR EVENTO ADVERSO PARA BIOLÓGICOS VS PLACEBO.....	114

LISTA DE APÊNDICES

APÊNDICE 01 – ESTRATÉGIAS DE BUSCA NAS BASES DE DADOS.....	159
APÊNDICE 02 – QUADRO DE ESTUDOS EXCLUÍDOS.....	162
APÊNDICE 03 – REFERÊNCIAS DOS ESTUDOS EXCLUÍDOS.....	165
APÊNDICE 04 – GRÁFICOS DAS METANÁLISES DIRETAS APÓS A ANÁLISE DE SENSIBILIDADE.....	175
APÊNDICE 05 – REFERÊNCIAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS.....	181

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACR	-	<i>AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY</i>
ANA	-	ANTICORPO ANTINUCLEAR
ANVISA	-	AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA
BSA	-	<i>BODY SURFACE AREA</i>
CLA	-	ANTÍGENO LINFOCITÁRIO COMUM
DLQI	-	<i>DERMATOLOGY LIFE QUALITY INDEX</i>
DNA	-	<i>DESOXIRIBONUCLEIC ACID</i>
EA	-	EVENTO ADVERSO
ECR	-	ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO
EGF	-	FATOR DE CRESCIMENTO EPIDÉRMICO
FDA	-	<i>FOOD AND DRUG ADMINISTRATION</i>
FDA	-	<i>FOOD AND DRUG ADMINISTRATION</i>
GM-GSF	-	FATOR ESTIMULADOR DE COLÔNIAS DE GRANULÓCITOS E LEUCÓCITOS
HDL	-	LIPOPROTEÍNA DE ALTA DENSIDADE
HLA	-	ANTÍGENO LEUCOCITÁRIO HUMANO
IC	-	INTERVALO DE CONFIANÇA
ICAM	-	MOLÉCULA DE ADESÃO INTERCELULAR
ICr	-	INTERVALO DE CREDIBILIDADE
IF	-	INTERFERON
Ig	-	IMUNOGLOBULINA
IL	-	INTERLEUCINAS
KG	-	KILOGRAMA
LDL	-	LIPOPROTEÍNA DE BAIXA DENSIDADE
LFA	-	<i>LEUKOCYTE FUNCTION-ASSOCIATED ANTIGEN</i>
LT	-	LINFOTOXINA
MA	-	META-ANÁLISE
MD	-	MÉDIA PONDERADA
MG	-	MILIGRAMA
MHC	-	COMPLEXO PRINCIPAL DE HISTOCOMPATIBILIDADE
MTC	-	<i>MIXED TREATMENT COMPARISON</i>
NAPSI	-	<i>NAIL PSORIASIS SEVERITY INDEX</i>
NK	-	<i>NATURAL KILLER</i>
OR	-	<i>ODDS RATIO</i>
PASI	-	<i>PSORIASIS AREA AND SEVERITY INDEX</i>
PGA	-	<i>PHYSICIAN'S GLOBAL ASSESSMENT</i>
PSARC	-	<i>PSORIATIC ARTHRITIS RESPONSE CRITERIA</i>
PUVA	-	PSORELENO COM ULTRAVIOLETA A
RNA	-	<i>RIBONUCLEIC ACID</i>
RR	-	RISCO RELATIVO
RS	-	REVISÃO SISTEMÁTICA
SUS	-	SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE
TNF	-	FATOR DE NECROSE TUMORAL
SD	-	DESVIO PADRÃO
TGF	-	FATOR TRANSFORMADOR DO CRESCIMENTO
Th	-	LINFÓCITO T HELPER
TRS	-	TRATO RESPIRATÓRIO SUPERIOR
UV	-	ULTRAVIOLETA

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	19
1.1. OBJETIVOS.....	22
1.1.1. Objetivo Geral.....	22
1.1.2. Objetivos Específicos.....	22
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	23
2.1. Reflexões Epidemiológicas Sobre a Qualidade da Evidência - Os Desenhos dos Estudos.....	23
2.1.1. Estudos Descritivos.....	23
2.1.2. Estudos Analíticos.....	23
2.1.3. Estudos Experimentais.....	24
2.1.4. Revisão Sistemática com meta-análise.....	25
2.2. A Saúde Baseada em Evidência – A emergência de um novo paradigma Clínico e Gerencial em Saúde.....	26
2.3. A Psoríase	30
2.3.1. Características Gerais.....	31
2.3.2. Imunopatofisiologia.....	32
2.3.3. Apresentações Clínicas.....	35
2.3.4. Comorbidades.....	37
2.3.5. Avaliação da Gravidade e Evolução Clínica.....	39
2.4. ESTRATÉGIAS DE TRATAMENTO PARA A PSORÍASE.....	43
2.4.1. Tratamento Tópico.....	43
2.4.2. Fototerapia.....	43
2.4.3. Terapia Sistêmica.....	44
2.4.4. A Psoríase e os Fármacos Biológicos.....	46
2.4.4.1. Os Fármacos Biológicos e suas Principais Características.....	48
2.4.4.1.1. Fármacos que tem como alvo o Fator de Necrose Tumoral Alfa (TNF α). Os “Anti – TNF α ”	48
2.4.4.1.2. Os Fármacos que têm como alvo proteínas de membrana responsáveis pela estimulação do sistema imune - Os Moduladores da Resposta Imunológica por Linfócitos T.....	54

2.4.4.1.3. Fármacos que tem como alvo interleucinas responsáveis pelo estímulo inflamatório na psoríase.....	57
2.4.4.1.4. Outros biológicos em fase de testes e com potencial para serem utilizados em psoríase.....	60
3. METODOLOGIA.....	62
3.1 . REVISÃO SISTEMÁTICA.....	62
3.1.1. Tipo de estudo.....	62
3.1.2. Amostras.....	62
3.1.3. Critérios de inclusão.....	62
3.1.3.1 Tipos de estudos incluídos.....	63
3.1.3.2. Tipos de pacientes incluídos e diagnóstico.....	63
3.1.3.3. Características da intervenção.....	64
3.1.3.4. Descrição dos desfechos.....	64
3.1.3.4.1. Desfechos primários.....	64
3.1.3.4.2. Desfechos secundários.....	64
3.1.4. Critérios de exclusão.....	65
3.1.5. Estratégia de busca.....	65
3.1.6. Seleção e extração dos dados dos estudos.....	67
3.1.7. Avaliação da Qualidade e Risco de Viés.....	68
3.2. META-ANÁLISE DE COMPARAÇÕES DIRETAS.....	68
3.2.1. Método Estatístico Utilizado.....	69
3.2.2. Análise de Sensibilidade.....	69
3.3. META-ANÁLISE DE COMPARAÇÕES INDIRETAS.....	70
3.3.1. Método Estatístico.....	71
3.3.2. Análise de sensibilidade.....	71
4. RESULTADOS.....	71
4.1. DESCRIÇÕES DOS ESTUDOS ENCONTRADOS NA REVISÃO SISTEMÁTICA.....	72
4.1.2. Avaliação de risco de viés.....	80
4.1.3. Avaliação da Qualidade Metodológica.....	81
4.2. META-ANÁLISES DE COMPARAÇÕES DIRETAS.....	81
4.2.1. Meta-análises de Eficácia.....	82
4.2.1.1. Psoriasis Area and Severity Index – 50 (PASI-50).....	82

4.2.1.1.1. Análise de sensibilidade das meta-análises de eficácia PASI-50 com $I^2 > 50\%$	84
4.2.1.2. Psoriasis Area and Severity Index – 75 (PASI-75).....	85
4.2.1.2.1. Análise de Sensibilidade das meta-análises de eficácia PASI-75 com $I^2 > 50\%$	87
4.2.1.3. Psoriasis Area and Severity Index – 90 (PASI-90).....	88
4.2.1.3.1. Análise de sensibilidade das meta-análises de eficácia PASI-90 com $I^2 > 50\%$	89
4.2.1.4. Physician’s Global Assessment (PGA).....	90
4.2.1.4.1. Análise de Sensibilidade das meta-análises de eficácia PGA Cleared or Almost Cleared com $I^2 > 50\%$	91
4.2.1.5. American College of Rheumatology 20 (ACR 20).....	92
4.2.1.6. Psoriatic Arthritis Response Criteria – (PsARC).....	94
4.2.1.7. Psoriasis Area and Severity Index (PASI) – Melhoria média.....	95
4.2.1.8. Physician Global Disease Assesment (Melhoria media).....	96
4.2.1.9. Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI) – Mean Improvement.....	97
4.2.2. Meta-análises de Segurança.....	98
4.2.2.1. Qualquer Evento Adverso.....	98
4.2.2.1.1. Análise de Sensibilidade das meta-análises de segurança Qualquer Evento Adverso com $I^2 > 50\%$	99
4.2.2.2. Eventos Adversos Sérios.....	100
4.2.2.3. Dor de Cabeça (Headache).....	101
4.2.2.3.1. Análise de sensibilidade das meta-análises de segurança Dor de Cabeça com $I^2 > 50\%$	102
4.2.2.4. Infecções.....	103
4.2.2.4.1. Análise de sensibilidade das meta-análises de segurança Infecções com $I^2 > 50\%$	104
4.2.2.5. Infecções do Trato Respiratório Superior.....	105
4.2.2.5.1. Análise de sensibilidade das meta-análises de segurança Infecção do Trato Respiratório Superior com $I^2 > 50\%$	106
4.2.2.6. Náusea.....	107
4.2.2.7. Eventos Cardiovasculares.....	108
4.2.2.8. Câncer Cutâneo.....	109
4.2.2.9. Desenvolvimento de Anticorpo Antinuclear (ANA).....	110

4.2.3. Meta-análise de tolerabilidade ao tratamento.....	111
4.2.3.1. Abandono do Tratamento por Evento Adverso.....	112
4.3. META-ANÁLISES COMBINADAS (DIRETAS E INDIRETAS) – COMPARAÇÃO DE MÚLTIPLOS TRATAMENTOS - MIXED TREATMENT COMPARISON (MTC).	113
4.3.1. Comparações Indiretas de Eficácia.....	113
4.3.1.1. Análise de Sensibilidade para os desfechos de Eficácia.....	118
4.3.2. Comparações Indiretas de Segurança.....	119
4.3.2.1. Análise de Sensibilidade para os desfechos de segurança.....	124
5. DISCUSSÃO.....	126
6. CONCLUSÃO.....	142
REFERÊNCIAS.....	145
APÊNDICES.....	145

1. INTRODUÇÃO

“Primum Non Nocere”. O primitivo aforismo hipocrático ressurgente ante a preocupante abordagem tecnológica mecanicista na saúde. O medicamento é hoje um dos principais recursos tecnológicos terapêuticos utilizados, porém ao mesmo tempo em que traz consigo a expectativa da cura ou da melhoria do bem-estar do indivíduo tratado, carrega também um risco adicional, uma paradoxal possibilidade de desfecho negativo que precisa sempre ser levada em consideração, conhecida e investigada exaustivamente a fim de ser prevenida, evitada ou ponderada frente aos benefícios esperados. A avaliação da eficácia e segurança dos novos fármacos deve fornecer a melhor evidência científica, que se constitui na principal ferramenta para que o profissional de saúde possa atuar obedecendo à máxima atemporal de Hipócrates.

Hoje a produção e comercialização de novos fármacos para doenças autoimunes é uma verdadeira corrida do ouro. São medicamentos caros e que geram um lucro muito grande para as indústrias, mas que têm se mostrado eficazes para melhoria da condição clínica e da qualidade de vida de pacientes que sofrem desses tipos de doenças. No Brasil, um país em desenvolvimento onde os recursos destinados à saúde são verdadeiramente escassos, é imprescindível que haja um estudo sistematizado, científico e comprometido com o bem estar dos usuários, que demonstre quais medicamentos são mais eficazes, seguros e com melhor custo-benefício, a fim de serem incorporados ao sistema. Sem uma informação científica e desvinculada de interesses financeiros, o país fica a margem do vento ponteiro ganancioso de grandes corporações, norteados por conteúdos quase sempre tendenciosos que muitas vezes se revelam mais propagandísticos do que científicos.

A quantidade de informação disponível hoje na literatura médica é imensa, inclusive de estudos científicos de qualidade, e é muito difícil que os profissionais da saúde tenham disponibilidade de tempo, habilidade e recursos para fazer uma apreciação cuidadosa de todo esse universo de conteúdo. A fim de oferecer a melhor evidência científica para a tomada de decisão, uma revisão sistemática trás consigo a ideia de seleção e análise criteriosa de grande quantidade de material científico confiável, seguido da síntese dos resultados cuidadosamente trabalhados

pelo revisor e oferecido em forma de um trabalho que agrupe e compare todas as evidências sobre determinado assunto, sempre com a pretensão de responder a uma questão clínica relevante para a tomada de decisão .

A psoríase é uma doença autoimune, hiperproliferativa e crônica que se manifesta de várias maneiras, levando a alterações importantes principalmente na pele e nas articulações, acometendo cerca de 1 a 3% da população mundial. As causas são multifatoriais e estão relacionadas com aspectos holísticos do paciente, por isso há necessidade de uma abordagem transdisciplinar para o estudo e tratamento dessa patologia .

O desencadeamento da psoríase está relacionado com fatores emocionais, comportamentais, ambientais e genéticos. A doença possui evolução benigna e não chega a levar, de maneira direta, o paciente a óbito. Entretanto ela determina um impacto importantíssimo sobre a qualidade de vida dos pacientes, afetando aspectos psicossociais, relacionados com a diminuição da auto-estima, depressão e fobia social e .

A gravidade da doença é uma medida avaliada principalmente através do Índice de Área de Severidade da Psoríase (PASI), que pode variar de 0 a 72. Este instrumento também serve para avaliar o sucesso da intervenção terapêutica, através da avaliação antes e depois do tratamento e do estabelecimento de escore de melhora em porcentagem (PASI50, 75, 90 e 100), e é o padrão ouro utilizado na maioria dos ensaios clínicos com drogas para psoríase. Apesar de alguns trabalhos demonstrarem haver uma relação direta entre melhora do quadro clínico e a melhora da qualidade de vida , o PASI 75 não é uma medida que leva em conta esse tipo de desfecho e, entendendo-se que na prática clínica que supera o modelo biomédico o desfecho clínico é tão importante quanto os desfechos relacionados com a melhora da qualidade de vida do indivíduo, alguns ensaios clínicos preocuparam-se também com a medição destes e utilizam métodos de avaliação da relação da melhora da qualidade de vida e a intervenção terapêutica, como o Dermatology Life Quality Index (DLQI), por exemplo .

Os biológicos surgem como alternativa terapêutica, apresentando resultados bastante animadores. Trata-se de medicamentos que modificam sistemicamente a resposta imunológica na psoríase. Como a doença tem origem em processos inflamatórios de células T (notadamente células Th1 e Th17) que levam à hiperproliferação celular, os biológicos atuam mediando as interações específicas

das células T com o antígeno, no bloqueio das interações intercelulares, no desvio da ativação do sistema imune, ou inibindo diretamente citocinas inflamatórias que desencadeiam ou exacerbam a resposta imunológica e proliferativa e .

Este trabalho se constitui em uma revisão sistemática seguida de uma meta-análise de ensaios clínicos randomizados-controlados realizados com pacientes com psoríase acompanhada ou não de artrite psoriática, testando-se a eficácia e/ou a segurança de fármacos biológicos. Trata-se de um trabalho que pretende ser elucidativo no sentido de apontar qual fármaco biológico é o mais seguro e que produz melhores desfechos clínicos no sentido da proporcionar uma melhoria na condição clínica do paciente com psoríase. Pressupõe-se que estes resultados são determinantes para a formulação de um protocolo de tratamento coerente e cientificamente embasado para a psoríase no qual se contemple a classe dos biológicos pelo sistema público de saúde do Brasil, o Sistema Único de Saúde (SUS). Recentemente, em agosto de 2012, um protocolo clínico de diretrizes terapêuticas foi publicado em forma de consulta pública pela Secretaria de Atenção à Saúde, no qual estabelece as tecnologias e os critérios de tratamento utilizados para psoríase. Neste protocolo não são contemplados os medicamentos biológicos, com a justificativa de que ainda há pouca evidência sobre o tema para tomada de decisão. Desta maneira, nosso trabalho pretende suprir essa demanda de informação para que as decisões clínicas e os recursos destinados ao tratamento com biológicos sejam feitas de maneira racional e organizada, orientada, portanto, por protocolos clínicos que contribuem para diminuição de processos de judicialização no SUS. Este trabalho pretende também servir como uma confiável evidência científica para tomada de decisão em qualquer âmbito clínico e gerencial em saúde.

1.1. OBJETIVOS

1.1.1. Objetivo Geral

Avaliar a eficácia, a segurança e a tolerabilidade de medicamentos biológicos utilizados para psoríase moderada a grave, por meio de uma revisão sistemática com meta-análise de ensaios clínicos randomizados.

1.1.2. Objetivos Específicos

- Realizar uma revisão sistemática dos ensaios clínicos randomizados, controlados, duplo-cegos que avaliam parâmetros de eficácia, segurança e tolerabilidade dos medicamentos biológicos para o tratamento da psoríase moderada a grave.
- Determinar por meio de meta-análise de comparações diretas a superioridade ou não dos biológicos em relação ao controle de acordo com os desfechos extraídos dos estudos selecionados.
- Discutir, por meio dos resultados de meta-análises de comparações múltiplas quais biológicos apresentam melhor perfil de eficácia e segurança comparativa, a fim de nortear a decisão clínica e gerencial da área da saúde em relação ao tratamento da psoríase moderada a grave.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1. REFLEXÕES EPIDEMIOLÓGICAS SOBRE A QUALIDADE DA EVIDÊNCIA - OS DESENHOS DOS ESTUDOS

A prática clínica, ou qualquer outra prática em saúde baseada em evidências, utiliza como ferramenta norteadora da tomada de decisão o universo de estudos científicos já publicados. Esses estudos, de caráter epidemiológico, fornecem o entendimento do processo saúde-doença através da evidência das relações dinâmicas da saúde e seus fatores protetores, e da doença e seus fatores de risco. O objetivo de um estudo epidemiológico deve ser o de responder a uma questão e a escolha do delineamento correto do estudo é imprescindível para que a questão seja respondida. A inadequabilidade do desenho metodológico torna impossível a solução do problema, portanto o profissional de saúde deve saber o que procura e, mais importante, onde procurar .

2.1.1. Estudos Descritivos

Os estudos descritivos visam compreender, em uma população, características e comportamentos de um agravo à saúde, levando-se em conta fatores individuais, temporais e espaciais. Os estudos descritivos são importantes porque levantam hipóteses que deverão ser testadas através dos estudos analíticos.

2.1.2. Estudos Analíticos

Os estudos analíticos testam hipóteses levantadas pelos estudos descritivos. O objetivo de um delineamento analítico é o de oferecer inferência, ou relação, estatisticamente mensurável, entre exposição e efeito. A exposição pode ser um fator de risco ou de proteção e é normalmente influenciado por aspectos como dose, período, idade, genética, sexo, etc. O efeito é definido por critérios clínicos, laboratoriais ou epidemiológicos que significam, na maioria das vezes, o

aparecimento de um sintoma, uma patologia ou seu agravamento, uma melhoria de uma condição de saúde, morte, etc. .

2.1.3. Estudos Experimentais

Estudos Experimentais são estudos prospectivos e longitudinais com a característica particular de serem controlados pelo pesquisador. Esse controle visa diminuir a influência de fatores de exposição alheios ao qual se está testando. Normalmente estes estudos avaliam a eficácia de uma intervenção que se pretende ser terapêutica ou preventiva, portanto se espera que essa exposição seja um fator de proteção. Entretanto, normalmente esses fatores têm características híbridas, pois além de produzirem melhora ou prevenirem uma condição de saúde, também podem, de maneira paradoxal, gerar malefícios, sendo também um fator de risco.

Os resultados finais dos estudos experimentais devem fornecer dados que demonstrem, primeiramente, se a exposição testada (intervenção) é mais um fator de proteção que de risco (por exigências éticas, a tendência a este resultado deve ser garantido por testes anteriores pré-clínicos), e se esse fator de proteção supera os benefícios de outras intervenções já utilizadas. Estes estudos utilizam dois grupos para critérios de comparação: um “grupo intervenção” e outro “grupo controle” que devem ter características muito semelhantes entre si. A alocação dos indivíduos em cada grupo deve seguir critérios rigorosos de randomização para que se diminua o risco de viés no estudo. Diz-se que os estudos experimentais fornecem informações cientificamente mais rigorosas e confiáveis sobre a influência de um determinado fator, justamente pelo fato de o controle da pesquisa diminuir as influências de outros fatores ambientais, o que acontece, por exemplo, com os estudos observacionais .

Quando nos preocupamos com a segurança e eficácia de um medicamento, ou outro recurso terapêutico, a principal ferramenta científica utilizada é o ensaio clínico randomizado controlado. O ensaio clínico (fase II e fase III) testa os efeitos de medicamentos em um grupo de pacientes portadores da doença e compara com um grupo controle (placebo ou tratamento tradicional) também portador da doença. As medidas de eficácia e segurança de exposição aguda são conseguidas através desse tipo de estudo. Quando o estudo é bem arquitetado e executado, ele oferece

evidências estatísticas que demonstram o quanto a intervenção testada é superior ao placebo (no caso de não haver um tratamento padrão para a mesma condição) ou ao tratamento tradicional. Para que um novo medicamento seja aprovado nos órgãos reguladores, como *Food and Drug Administration* (FDA) ou a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), os fabricantes devem necessariamente apresentar resultados de ensaios clínicos randomizados e controlados dos produtos farmacêuticos .

2.1.4. Revisão Sistemática com meta-análise

No topo da evidência científica epidemiológica utilizável se encontram as Revisões Sistemáticas (RS) com meta-análises, o desenho de estudo que mais impacta na conduta clínica baseada em evidências, pois são estudos que compilam, avaliam e agrupam resultados de todos os estudos de mesmo desenho metodológico já realizados sobre determinado assunto. As Revisões Sistemáticas vão muito além das revisões de literatura em relação à objetividade da informação. Há métodos rigorosos e passos específicos a serem seguidos para a confecção desse tipo de estudo, que deverá oferecer o topo da evidência sobre eficácia e/ou segurança de uma determinada tecnologia até o momento de sua publicação (Higgins, 2009).

A meta-análise é a ferramenta estatística que agrupa matematicamente os dados obtidos na Revisão Sistemática. Uma RS de Ensaio Clínico Randomizado com meta-análise bem realizada, comparando tratamentos para uma doença é uma ferramenta poderosíssima e que produz efeito imediato na decisão correta sobre a utilização ou não desses tratamentos. Além disso, do ponto de vista clínico, é parte inerente do processo de decisão baseada em evidências, conforme Figura 01 .

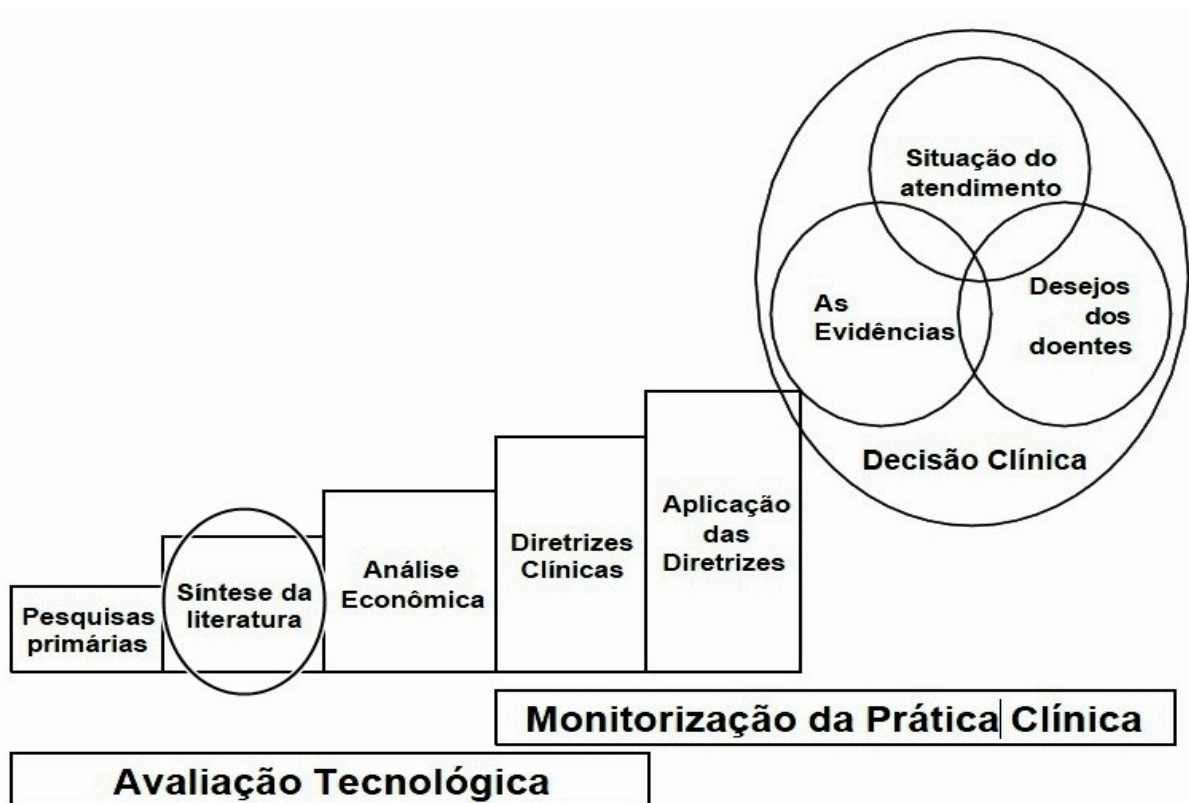


Figura 01: Etapas que norteiam a decisão em saúde. A revisão sistemática é a etapa de síntese da literatura.

Fonte:

2.2. A SAÚDE BASEADA EM EVIDÊNCIA – A EMERGÊNCIA DE UM NOVO PARADIGMA CLÍNICO E GERENCIAL EM SAÚDE

Durante muito tempo a decisão da conduta em saúde foi tomada com base na experiência clínica, reflexão sobre mecanismos fisiológicos e opinião de especialistas. Esse tipo de abordagem em saúde vigorou durante muito tempo como reflexo do paradigma biomédico em saúde, onde o profissional de saúde, na figura do especialista, é o detentor da verdade aprendida na prática e nos livros textos, privilegiando as preferências pessoais e supervalorizando evidências internas. Entretanto, vivemos um momento de transição, um momento em que a saúde baseada em evidências toma frente no pensamento clínico. Não apenas a experiência clínica, o consenso e a opinião de especialistas, mas principalmente as evidências externas produzidas pelos estudos epidemiológicos de maior qualidade são hoje, norteadores de uma prática ética e comprometida com o bem estar do paciente. E, neste contexto, não apenas os médicos, mas todos os profissionais de

saúde que intervêm de alguma maneira, buscando uma melhoria para o paciente devem ser guiados também pelas evidências científicas de qualidade. Este novo paradigma estreita os laços entre a prática e pesquisa, levando a uma relação simbiótica destes dois serviços, o que beneficia principalmente os pacientes e os sistemas de saúde .

A crescente demanda na área da saúde, devido à transição epidemiológica e demografia que países como o Brasil vêm passando, torna urgente um suporte de informação que direcione à correta tomada de decisão e à alocação consciente de recursos aplicados no desenvolvimento de políticas públicas nesta área. Isso significa a escolha de tecnologias que sejam eficazes, seguras e custo-efetivas. Na falta desse tipo de evidência as escolhas são feitas sem critérios científicos e influenciadas em grande parte pela propaganda vinculada pela indústria, muitas vezes não comprometida com a verdade em detrimento do lucro. Por isso mesmo, no Brasil, a cada dia que passa novos protocolos clínicos são confeccionados com base em estudos de alta qualidade metodológica e alto nível de evidência, com grau de recomendação adequado, visando, dentro de certos limites, padronizar a utilização das tecnologias segundo os dados oferecidos pelas pesquisas realizadas em todo o mundo e dados particulares obtidos de pesquisas nacionais, levando em última instância, a um serviço de melhor qualidade, efetivo e seguro e a uma alocação racional de recursos públicos.

As fontes de evidência externa, ou seja, os delineamentos dos estudos epidemiológicos, quando relacionadas à influência da decisão terapêutica, são estratificados segundo o nível de confiabilidade científica de seus resultados em uma pirâmide de evidência. O grau de recomendação das intervenções em saúde depende dos tipos de estudos que levam a resultados que suportem a eficácia e segurança dessas intervenções, conforme figura 02.

No topo da evidência científica em saúde encontramos as Revisões Sistemáticas de Ensaaios Clínicos Randomizados, principalmente aquelas que consigam agrupar estudos que apresentem baixa heterogeneidade, cujos valores de I^2 sejam menores que 50%, pelo menos. Percebemos então o quão expressivo é para a área da saúde o impacto de uma Revisão Sistemática na prática profissional, institucional e política.

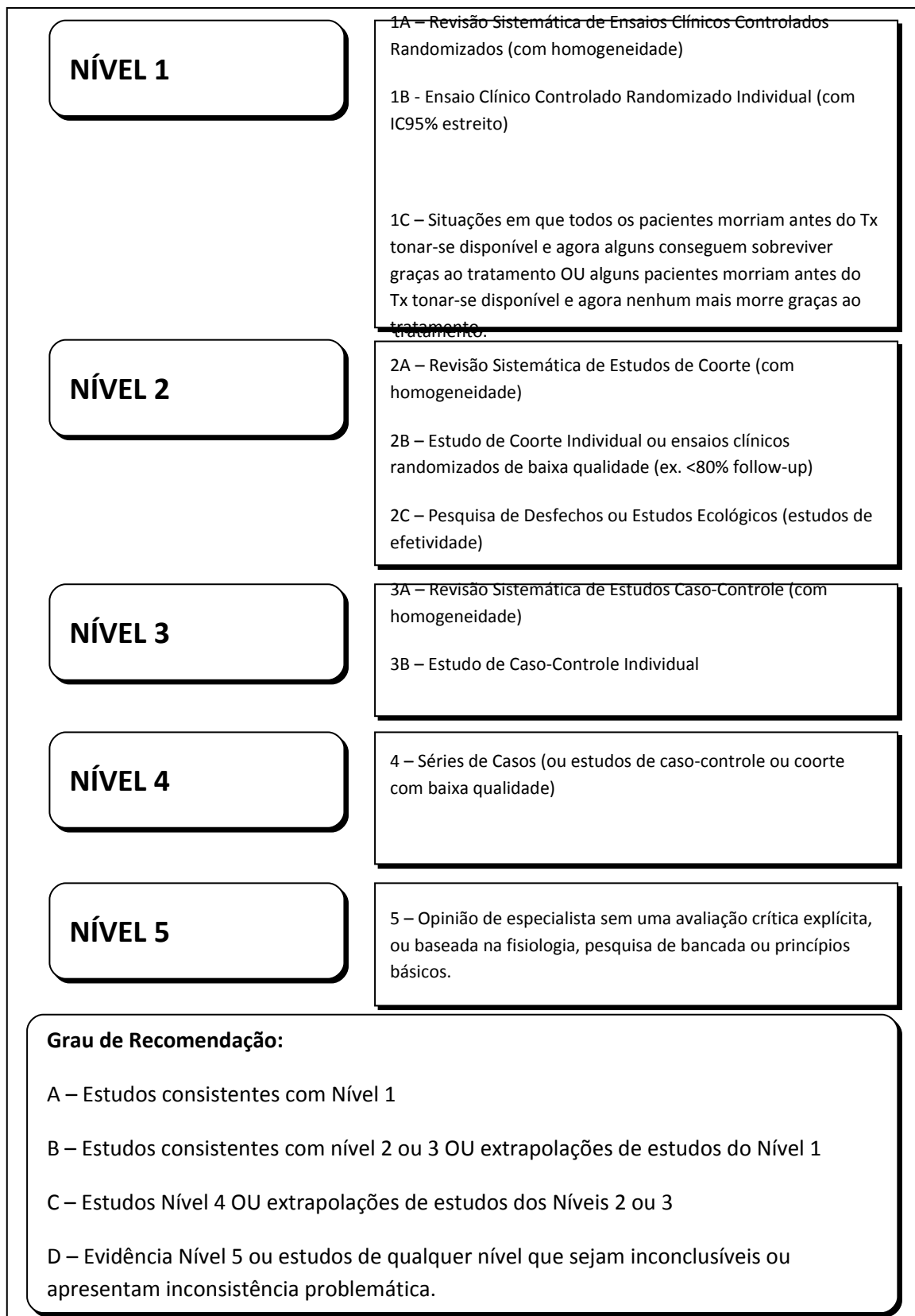


Figura 02: Hierarquia de evidências

Fonte: Centro Oxford de Saúde Baseada em Evidência

A Revisão Sistemática de qualidade quase sempre vem acompanhada de uma meta-análise, que é uma abordagem estatística rigorosamente trabalhada e metodologicamente estabelecida dos dados agrupados dos estudos clínicos incluídos. Essa abordagem, além de proporcionar uma síntese rigorosamente

organizada conforme medidas de efeito, normalmente expressas em Razão de Chance (OR – *Odds Ratio*, do inglês) ou Risco Relativo (RR - *Relative Risk*, do inglês), ainda permite a rápida visualização destes e uma conclusão intuitiva sobre a eficácia e a segurança de uma tecnologia, levando-se em conta algumas variáveis que mensuram a variabilidade e a qualidade estatística dos dados dos estudos combinados, como a heterogeneidade e avaliação dos riscos de viés. Os valores dessa abordagem estatística são normalmente expressos em gráficos de meta-análise, conforme Figura 03 .

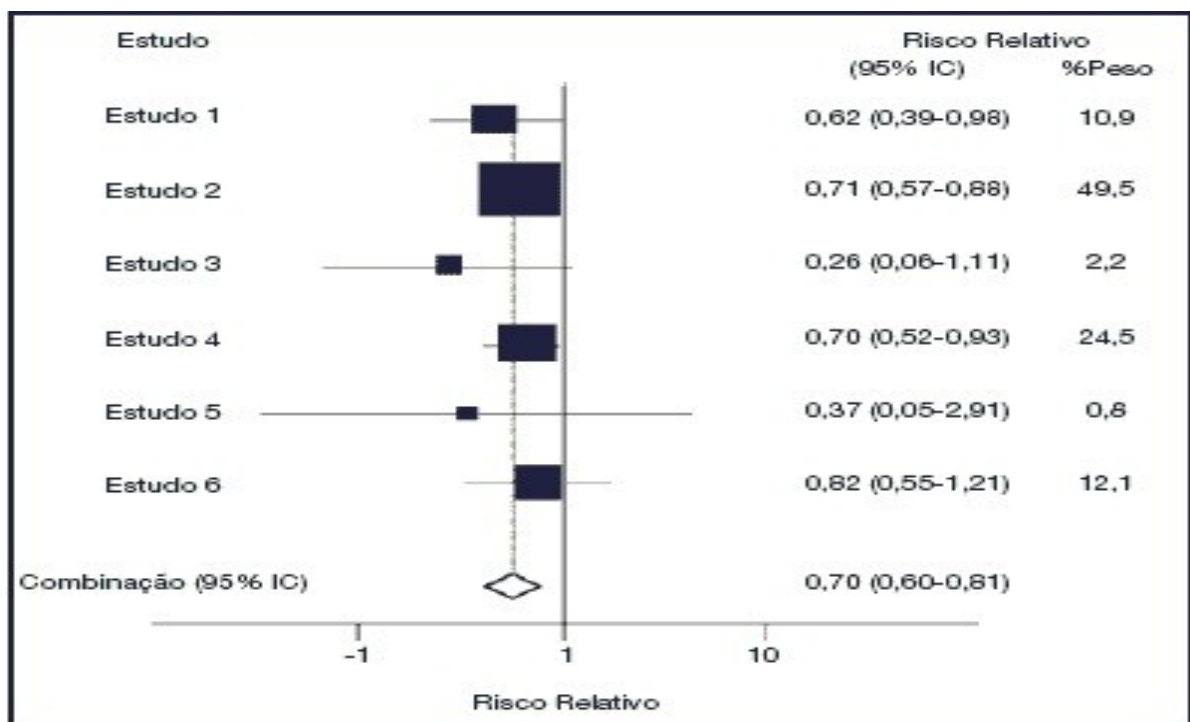


Figura 03: Gráfico de uma meta-análise hipotética de comparações diretas
Fonte:

A maioria dos estudos clínicos produzidos utiliza grupo comparador tratado com placebo, o que gera uma dificuldade de avaliação sobre as medidas de efeito entre as tecnologias estudadas nos diferentes ensaios clínicos. Na ausência de estudos agrupáveis que comparem medicamentos entre si, na meta-análise de comparações diretas há a possibilidade de utilizar recursos estatísticos de comparações múltiplas entre os medicamentos. Este método de avaliação de variáveis é chamado de “comparação múltipla de tratamentos” ou Mixed Treatment Comparison (MTC) e utiliza abordagem bayesiana para tratamento das variáveis. Isso é possível quando medicamentos diferentes são avaliados, nos ensaios

clínicos, frente a um comparador comum, como, por exemplo, placebo. Assim, os efeitos relativos entre os medicamentos podem ser conseguidos indiretamente. É importante lembrar que, como a análise indireta é bayesiana, não é possível comparar resultados, de maneira rigorosa, entre diferentes autores que trabalharam com os mesmos dados, pois ainda que os resultados devam ser semelhantes, não serão jamais reproduzíveis. A associação entre os resultados das meta-análises diretas e combinadas aumenta a quantidade e a qualidade de evidência fornecida por meio da revisão sistemática dos estudos clínicos primários desenvolvidos .

Vale ressaltar que a evidência dos estudos como os ensaios clínicos randomizados também apresentam lacunas, que, neste caso deverão ser preenchidas pela prática clínica e conhecimento baseado em casos específicos ou série de casos. Nos ensaios clínicos randomizados, o controle excessivo necessário para que se dê qualidade à evidência traz também a problemática do afastamento do ambiente experimental da realidade prática. Esse afastamento está relacionado a controle rígido de adesão ao tratamento, curto prazo de acompanhamento, não sendo possível avaliar efeitos a longo prazo e também ao fato de que grupos populacionais eventualmente ficam fora dos testes experimentais por motivos éticos, como crianças, gestantes, idosos e pacientes polimedicados. Os estudos controlados fornecem um dado de eficácia, que muitas vezes não ilustra a efetividade da intervenção .

Todo esforço em adequar a prática em saúde no Brasil à prática baseada em evidência tem o majoritário objetivo de salvaguardar o bem estar do paciente em todos os seus aspectos, optando, dentre as inúmeras alternativas tecnológicas, aquela que ofereça mais segurança e eficiência, tentando garantir assim os princípios éticos e legais da saúde no país.

2.3. A PSORÍASE

A pele desempenha uma importante função de proteção contra agressões externas, sejam elas físicas ou biológicas. Essa função é exercida pela barreira de queratinóticos mortos na superfície do órgão cutâneo, pela ação imunológica de citocinas, queratinócitos e células do sistema imune, e também pela produção e secreção de substâncias que evitam a perda de água, regulam a temperatura e

inibem o crescimento microbiano. Em um indivíduo saudável essa dinâmica se mantém em equilíbrio, sendo perturbada apenas em casos de agressão externa, na forma de resposta a esse evento. Geralmente após um período, o equilíbrio se restabelece. Apesar da etiologia da psoríase não estar 100% clara, o que parece acontecer é uma perturbação permanente no equilíbrio desse sistema, gerando respostas reativas equivocadas e periódicas, possivelmente por um estímulo autoimune. O gatilho que dispara esse descontrole fisiológico ainda é motivo de especulação, entretanto, possíveis candidatos são: infecções bacterianas e virais, autoantígenos e eventos psicopatogênicos. A psoríase deve ser tratada por afetar significativamente o bem estar físico e psicológico daqueles que a desenvolvem, trazendo prejuízo no desempenho de atividades cotidianas e nas relações interpessoais desses pacientes .

2.3.1. Características Gerais

A psoríase é uma entidade clínica descrita no começo do século XIX por Robert Willan, diferenciando-a, na época, em muitos aspectos, da lepra. A psoríase é uma doença inflamatória que afeta cerca de 1 a 3% da população mundial e é caracterizada principalmente pela proliferação exagerada de queratinócitos devido à reação do sistema imune direcionada à pele. Estima-se que cerca de 0,4 a 2,3% da população adulta tem psoríase, porém ainda não diagnosticada. Esta condição é classificada em vários graus de severidade e aproximadamente 20% dos pacientes desenvolvem a doença moderada a grave (Hu-2011) .

A etiologia da psoríase ainda não está bem clara, mas estudos mostram que fatores ambientais, psicológicos, genéticos e infecciosos parecem estar relacionados com o aparecimento da doença . Alguns estudos demonstraram que variantes imunogenéticas levam a uma predisposição do desenvolvimento da doença e também do perfil de resposta e tolerabilidade ao tratamento ; .

O mecanismo da doença está associado com fatores imunes relacionados principalmente com a ativação das células T e citocinas inflamatórias como o TNF- α . As fases da ativação imunológica relacionadas com a patofisiologia da psoríase incluem ativação de células T, especificamente Th1, migração dessas células ativadas para a pele e ação autoimune efetora, resultando em proliferação de

queratinócitos, migração de neutrófilos, diferenciação de células T, angiogênese, hiperplasia epidermal, liberação de outras citocinas inflamatórias e expressão de moléculas de adesão pelas células T .

Por causa da característica autoimune da patologia, os biológicos, medicamentos produzidos através de processos que envolvem tecnologias de ácido desoxiribonucléico (DNA) recombinante, com mecanismo de ação específico e seletivo, estão sendo testados e utilizados com a promessa de serem mais efetivos e seguros que outros tratamentos. Três classes de biológicos vêm sendo estudadas para o tratamento de doenças autoimunes na reumatologia, gastroenterologia e dermatologia, incluindo inibidores de células T (alefacept, efalizumab e siplizumab), inibidores de fator de necrose tumoral (etanercept, infliximab, adalimumab, certolizumab, golimumab e onercept) e inibidores de anti interleucinas 12 e 23 (ustekinumab e briakinumab) .

2.3.2. Imunopatofisiologia

Para facilitar o entendimento da ação dos medicamentos utilizados para psoríase é imprescindível compreender, antes disso, como se dá o processo patológico a nível molecular, pois as terapêuticas mais modernas visam bloquear os gatilhos imunológicos envolvidos no processo, conforme Figura 04.

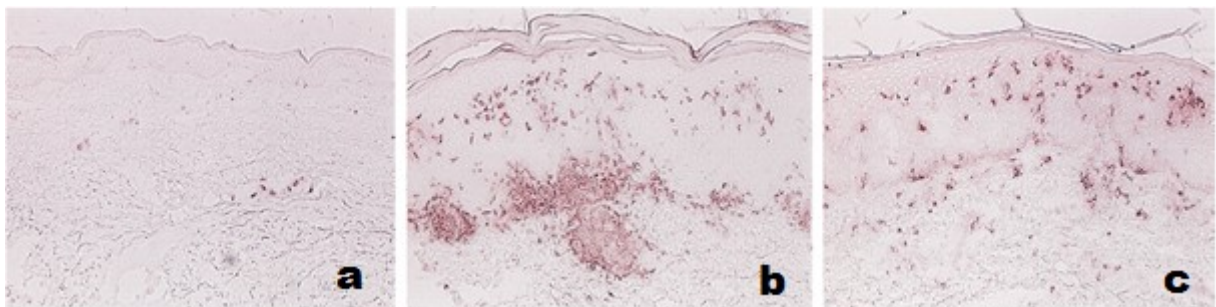


Figura 04: Cortes Histológicas da Pele **a** – Pele Normal. **b** – Pele Psoriática mostrando presença de Linfócitos T. **c** – Pele Psoriática mostrando presença de Linfócitos T CD-8

Fonte:

A imunopatogênese da psoríase é complexa e está relacionada com ativação de células T, principalmente de linhagem Th1 e Th17 responsivas ao tecido cutâneo, conforme Figura 04. De maneira resumida, o mecanismo patológico se inicia com a apresentação de antígenos aos linfócitos por células dendríticas da

pele, através de complexo de histocompatibilidade (MHC) de classe I e classe II presente nas superfícies celulares destas. Esse processo ainda envolve moléculas como o Fator de Ativação de Linfócitos (LFA-1), Molécula de Adesão Intracelular (ICAM-1), responsáveis pela manutenção da interação Celula dendrítica – Linfócito T. As proteínas CD80 e CD86 interagem com glicoproteína CD28 dos linfócitos, resultando em aumento da expressão de Interleucina-2 (IL2), Interferon Gama (IF γ), (TNF α) e estimulador de colônias de macrófagos e granulócitos (GM-CSF), imprescindíveis para a estimulação dos Linfócitos T. As interações entre as glicoproteínas de membrana B7-CD28 e B7-CTLA4 têm funções de estimulação e supressão de Linfócitos T, respectivamente. As células dendríticas maduras ainda fazem liberação de Interleucina 1 e 2 (IL1 e IL2) que são estimulantes da diferenciação e expansão dos linfócitos T. As células T ativadas interagem com células dendríticas estimulando sua completa maturação, a qual começa no contato com o antígeno. A interação Célula dendrítica e linfócito T é complexa, contínua e determinante no processo patológico da psoríase, conforme figura 05 .

Sinapse imunológica

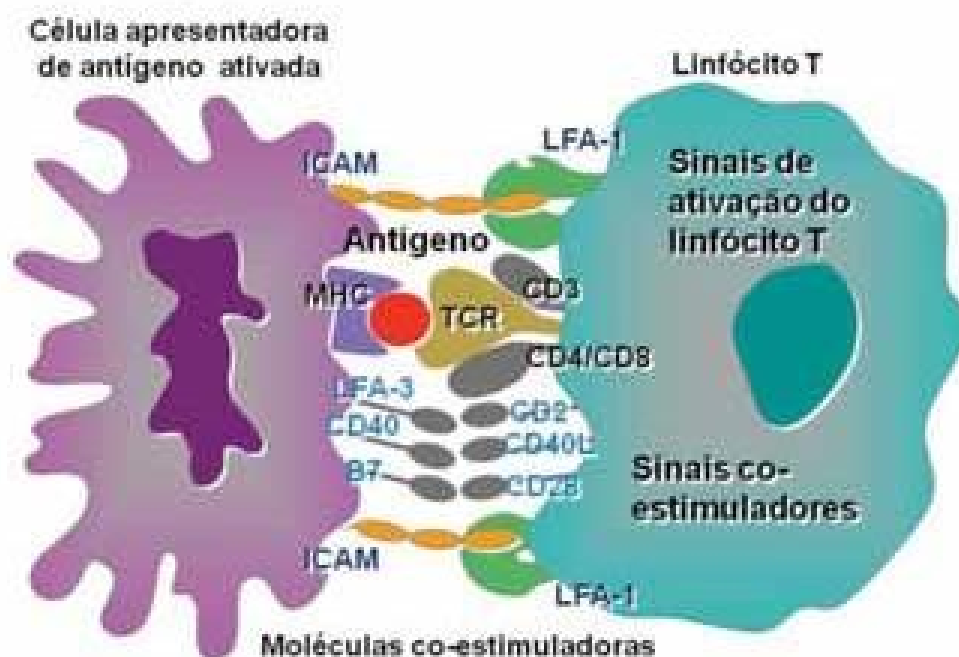


Figura 05: Célula dendrítica e Linfócito T – Interação no início da reação imunológica da psoríase
Fonte:

As células apresentadoras de antígenos migram da pele para os linfonodos, onde apresentam os antígenos para células T nativas através de MHC de classe I e II, promovendo a diferenciação em Linfócitos Tcd4 e Tcd8. A produção de IL12

promove a diferenciação dessas células em Th1 e Tc1, e a produção de IL23 em Th17. Essas células T diferenciadas são capazes de secretar, entre outras interleucinas, o TNF-Alfa, INF-Gama, GM-CSF e EGF. Os linfócitos maduros desenvolvem proteínas de adesão chamadas “Antígeno Linfocitário Comum” (CLA), que possibilitam a migração do linfócito para a pele. Produzem também ICAM-1 e VCAM-1, que aumentam a quimiotaxia de linfócitos, macrófagos e neutrófilos para a região da resposta imunológica. Já na pele, essas células T ativadas liberam citocinas próinflamatórias, promovendo migração de neutrófilos e exacerbação da resposta Th1 e Th17 através da interleucinas IL-2, IL-12, IL18, IL-17 A, IL-6, IL-21, IL-22, IL-26, INF- γ e TNF- α . Os linfócitos NK recrutados do sangue por quimiotaxia secretam principalmente o INF Gama que induzem a expressão de antígeno leucocitário humano DR (HLA-DR) nos queratinócitos, que levam a hiperproliferação dessas células por inibição da apoptose, estimulam também a liberação de citocinas, como, por exemplo, o IL8 pelos queratinócitos, que tem função de recrutamento de neutrófilos, o que faz aumentar a injúria aos queratinócitos. O TNF- α (ou Linfotóxina α 3 (LT- α 3) de acordo com nomenclatura moderna), encontrado em altas concentrações no tecido e secretado pelos linfócitos ativados, tem uma importante função nesse processo imunológico, reforçando a ativação linfocitária, aumentando expressão de ICAM-1 e VCAM-1, promovendo a proliferação de células endoteliais, formação de vasos capilares e a recirculação de linfócitos. Associado à resposta imunológica, temos uma hiperproliferação epidérmica e diminuição na taxa de maturação dos queratinócitos. Todo esse processo culmina na lesão psoriática da pele e, indiretamente, no desenvolvimento de outras comorbidades associadas à psoríase como a artrite psoriática e doenças cardiovasculares.

No caso da psoríase, ainda não se sabe ao certo qual ou quais antígenos são responsáveis pelo desencadeamento da ativação do sistema imune, porém, hipóteses apontam para antígenos provenientes de agentes infectantes como *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus pyogenes*, e também traumas e autoantígenos podem estar envolvidos neste processo de desencadeamento. A psoríase é caracterizada como uma doença mediada por células Th1 e Th17. A interação dessas células com os queratinócitos da pele promovem uma série de alterações reativas, através da ação de citocinas que levam à hiperproliferação, que dão origem aos sinais e sintomas inflamatórios patológicos.

2.3.3. Apresentações Clínicas

A psoríase é, de maneira clássica, definida como uma doença imunomediada que afeta pele e articulações, entretanto, seus efeitos sabidamente vão além daqueles manifestos na superfície corporal, apresentando várias comorbidades relacionadas e sendo ela mesma um fator de risco para várias outras patologias. A psoríase também é uma patologia que apresenta uma diversidade de manifestações clínicas, acometendo, com diferentes características, a pele, as unhas, eventualmente as articulações e, mais raramente, as mucosas, conforme Figura 06 .

Na *psoríase de placa*, a manifestação clínica mais frequente, as lesões típicas se caracterizam por elevação, inflamação e descamação da pele, com bordas bem demarcadas, uniformes e com zona clara perilesional. Eventualmente pode apresentar infiltração e descamação. Essa forma clínica é observada em cerca de 90% dos pacientes com psoríase. Pode se estabelecer em áreas pequenas ou em grandes extensões da pele. Normalmente surgem em regiões de flexura como cotovelos e joelhos, além de região de umbigo, sacra, pubianas, podendo atingir o couro cabeludo, dobras (psoríase invertida) e até as mãos. Em crianças é comum o acometimento em áreas onde a fralda roça com a pele, normalmente devido ao fenômeno de Koebner, que é quando uma área saudável da pele desenvolve a lesão psoriática por estímulo ou agressão de caráter físico .

O comprometimento ungueal pode ser a única manifestação clínica da psoríase ou então preceder a doença de pele por bastante tempo. As lesões ungueais variam de gravidade conforme a localização na lâmina, o tempo de evolução e as características da lesão, que podem ser manchas, fragilização da lâmina (aspecto quebradiço) e até anoníquia quando do comprometimento de todo o aparelho ungueal por lesões pustulosas .

A *psoríase gutata* se caracteriza por lesões pequenas e numerosas de poucos milímetros de diâmetro. Ela normalmente se dá como um quadro agudo de poucos meses, entretanto alguns pacientes evoluem para a psoríase em placa. O aparecimento da psoríase gutata está fortemente relacionado com episódios recentes de infecções do trato respiratório superior, especialmente casos de infecção estreptocócica .

A *psoríase eritrodérmica* é uma forma mais grave da psoríase, podendo levar à necessidade de internação de urgência devido ao quadro febril e ao acometimento sistêmico. Pode ser considerada como episódio de agudização da psoríase de placas. Pode apresentar-se com quadro de taquicardia, hipotermia e desidratação. Pelo comprometimento da barreira de proteção epidérmica, a possibilidade de infecções e septicemia são riscos adicionais decorrentes desse tipo de manifestação clínica. A descamação exagerada pode levar a quadros de hipoalbuminemia e redução da massa muscular devido à perda protéica .

A *psoríase pustulosa* é uma condição clínica específica, diferente da psoríase de placa, normalmente se apresentando como um quadro de maior gravidade. Apesar de algumas lesões de placa poderem apresentar pústulas, principalmente em casos de acometimento de mãos e pés, existem casos em que as pústulas se apresentam sem a presença das lesões clássicas e com características e classificação particulares .

A *artrite psoriática* é uma manifestação que se difere das demais por não afetar o órgão cutâneo, mas sim o sistema ósseo e articular. A psoríase artropática está presente em cerca de 10 a 40 por cento dos pacientes que apresentam psoríase de pele. Seu aparecimento é igualmente influenciado por fatores genéticos e ambientais .



Figura 06: Apresentações Clínicas da Psoríase. (a – Psoríase de Placa ou vulgar. b – Psoríase Gutata. c – Psoríase Invertida. d – Psoríase Pustulosa. e – Psoríase Eritrodérmica. f – Psoríase em placas envolvendo couro cabeludo. g – Artrite Psoriática. h – Psoríase ungueal. i – Acrodermatite de Hallopeu

Fonte:

2.3.4. Comorbidades

Inicialmente a psoríase foi identificada e classificada com uma doença de pele, sendo, portanto, diagnosticada, avaliada e tratada por especialidades dermatológicas. Entretanto, o rigor dos estudos epidemiológicos permitiu reclassificar a psoríase como uma doença que é, na verdade, predominantemente de pele, mas que, a rigor, é uma doença sistêmica. Isso significa que os efeitos

negativos decorrentes dessa patologia se alastram pelos sistemas, estabelecendo uma dinâmica de dependência, reciprocidade e co-influência patológica.

A presença de distúrbios psicológicos e psiquiátricos é clássica e bem conhecida em pacientes com psoríase. Esta doença está associada com diminuição da autoestima e aumento da ansiedade. A depressão está presente em cerca de 60% dos pacientes e destes, estima-se que 10% desenvolvem intenções suicidas, comprovando o impacto significativo na qualidade de vida. Essa alta prevalência, provavelmente está relacionada com a intensidade do impacto psicossocial decorrente da doença expressa na pele e articulações. O risco de depressão e ansiedade é maior em pacientes jovens do que idosos com psoríase. No caso do risco de diagnóstico de depressão em pacientes com psoríase grave esse risco é de 25,5 por 1000 paciente/ano. No Reino Unido há cerca de 350 diagnósticos de ideias suicidas, tentativas de suicídio ou suicídio consumado por ano devido à psoríase. Estudos demonstram relação estatisticamente significativa entre PASI e depressão, ou seja, quando há um aumento na gravidade clínica da doença, há um risco maior de desenvolvimento de sintomas depressivos. A literatura mostra que o prejuízo no bem estar físico e mental do paciente com psoríase é semelhante ou maior quando comparados a doenças como câncer, artrite reumatóide e doenças cardiovasculares .

Em geral, doenças autoimunes possuem uma associação etiológica entre elas. Quando uma está presente em algum indivíduo, a possibilidade do aparecimento de outra é significativamente alta. As doenças inflamatórias intestinais, por exemplo, são mais prevalentes em pacientes com psoríase, enquanto que reciprocamente pacientes que já desenvolveram doenças inflamatórias, principalmente Doença de Crohn, tem mais chances de desenvolver psoríase. Isso se dá pela semelhança de suscetibilidade genética destas doenças .

Tem-se observado um significativo aumento na prevalência de neoplasias em pacientes com psoríase. Esta relação pode se dar devido a características relacionadas com a imunopatogênese. O mecanismo de desenvolvimento das neoplasias em pacientes psoriáticos ainda não está completamente compreendido, mas provavelmente o caráter inflamatório e imunológico desenvolva um papel central nesse processo. Uma contínua agressão celular secundária faz com que possivelmente se desenvolva mutações em células normais, aumentando o risco de neoplasia, principalmente as linfoproliferativas nesses pacientes. Já é bem

conhecido que alguns tratamentos, como o PUVA, ciclosporina e metotrexato em altas doses aumentam significativamente o risco de carcinogênese, sendo, desta maneira um fator de risco secundário relacionado com a psoríase .

Muitos estudos associam a psoríase a um aumento do risco de morte por evento cardiovascular como infarto do miocárdio e acidente vascular encefálico, apesar de haverem dados controversos na literatura mundial. Estima-se que um paciente com psoríase chega a ter cerca de 6 anos a menos de expectativa de vida, associada, principalmente, ao excesso de risco cardiovascular . Um conjunto de fatores de risco para doenças cardiovasculares como obesidade, hipertensão, dislipidemia e intolerância a glicose parecem estar aumentadas em pacientes com psoríase. Após os 50 anos, cerca de 50% dos pacientes desenvolve síndrome metabólica. Diabetes, hiperglicemia e hipertensão são mais prevalentes em pacientes com psoríase do que na população geral.

Sabe-se que pessoas obesas têm maior predisposição em desenvolver psoríase, enquanto que a obesidade é mais prevalente em pacientes com psoríase quando comparados com a população geral. Os pacientes obesos normalmente apresentam perfil glicêmico alterado com aumento de LDL (*Low-Density Lipoprotein*), diminuição do HDL (*High-Density Lipoprotein*) e aumento de triglicérides. Ainda há o fato de que muitas vezes pacientes psoriáticos se privam da prática esportiva por sentirem vergonha de expor as lesões em público, tornando-se sedentários. Estudos demonstram que o alcoolismo está aumentado em paciente com psoríase, apresentado uma prevalência de cerca de 2 a 3 vezes maior do que da população em geral, com valores maiores em pacientes mais graves. A psoríase de pacientes que fazem consumo obcessivo de álcool é normalmente mais severa, e mais inflamada, além do mais a adesão ao tratamento é prejudicada nesses pacientes e alguns recursos terapêuticos são contraindicados como metotrexato e retinóides, devido ao aumento do risco de lesão hepática. Todos esses fatores elevam o risco cardiovascular, de aterosclerose e todas as complicações dela decorrentes. Além disso, há uma ligação entre desordens psiquiátricas, alimentares e a síndrome metabólica, além dos fatores inflamatórios .

2.3.5. Avaliação da Gravidade e Evolução Clínica

A severidade da psoríase é medida através de séries de variáveis subjetivas e objetivas relacionadas à doença. A avaliação clínica da gravidade depende da interpretação do observador e, além dos aspectos físicos como infiltração, vermelhidão, descamação, também leva em conta a percepção de quanto a patologia está influenciando negativamente em aspectos pessoais relacionados a componentes físicos, sociais e psíquicos do paciente. A auto-avaliação da gravidade pelo paciente é complementar para o resultado final, pois o impacto das lesões é percebido de maneira diferente entre os indivíduos. A gravidade da psoríase depende, portanto, de uma série de fatores, que levam em conta a observação pelo dermatologista e a medida da qualidade de vida do paciente .

A severidade da psoríase vai depender de aspectos físicos, sintomas relatados, impacto na psicossocial, perfil de resposta ao tratamento e duração da condição patológica. Muitas técnicas para avaliação da gravidade e da evolução da psoríase são conhecidas e utilizadas tanto em estudos clínicos como na prática diária com o paciente na clínica. Cerca de quarenta e quatro tipos diferentes de medidas clínicas foram encontrados para avaliação da gravidade da psoríase. Entretanto, há uma falta de uniformidade e validação entre elas, o que pode se constituir em fonte de viés preocupante, principalmente quando utilizados nos estudos clínicos. O instrumento de avaliação ideal seria aquele que oferecesse maior objetividade, facilidade para utilizar, universalidade e significância clínica, entretanto, os melhores métodos utilizados apenas se aproximam dessas especificações .

A extensão da superfície corporal acometida (*Body Surface Area* ou BSA >10% - Grave) pode ser usada como avaliação da condição clínica, mas não é recomendável usá-la como critério de avaliação de efetividade de tratamento ou progressão da doença. Considera-se que a palma da mão com os dedos unidos equivale a 1% da superfície corporal. Este é um método que oferece algumas limitações, principalmente para avaliação de algumas apresentações clínicas da psoríase, como a psoríase gutata e lesões em regiões como couro cabeludo e genitálias. Ainda que se pense que há uma relação direta entre gravidade e valores de BSA, o que se observa é que, mesmo uma pequena área de acometimento pode causar prejuízo significativo no desenvolvimento das atividades diárias e impactar significativamente nos aspectos psicológicos do paciente .

Para uma avaliação mais objetiva, que ofereça dados mensuráveis com algum rigor em relação à condição e a evolução do paciente psoriático, com fins principalmente focados na avaliação de eficácia clínica de tratamentos em pesquisas científicas com pacientes portadores da doença, instrumentos como *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI) foram desenvolvidos. Quando avaliados em períodos diferentes, o PASI é uma ferramenta importante para determinar o perfil de evolução do paciente, sendo possível calcular a porcentagem de melhora durante determinado período. O PASI é um instrumento que utiliza parâmetros de descamação, espessura e eritema relacionados com a extensão corporal acometida e a região onde estão presentes as lesões. A escala para avaliação de descamação, espessura e eritema varia de 0 a 4, sendo 0 o valor atribuído à ausência de lesão e 4 o valor referente a uma lesão muito grave, conforme Figura 07.



Figura 07: Severidade das escalas de Eritema, Espessura ou Infiltração e Descamação
Fonte:

Estes valores são somados e multiplicados por valores correspondentes à área, a qual obedece a uma escala numérica conforme grau de acometimento. Esse valor é multiplicado por valores constantes relativos ao local das lesões, variando conforme as regiões de cabeça, tronco e membros inferiores e superiores. O

resultado final compreende um valor de 0 a 72, sendo que 0 é o resultado de menor gravidade e 72 correspondente ao mais grave possível. A maioria dos estudos clínicos considera a psoríase como grave a partir do PASI 10, entretanto alguns estudos classificam a doença como grave a partir do PASI 12. Mesmo versões online do instrumento estão disponíveis em sites especializados, conforme Figura 08.

Figura 08: Instrumento PASI de avaliação da gravidade da Psoríase
Fonte:

O *Physician's Global Assessment of Psoriasis* (PGA) é um instrumento de avaliação muito utilizado na prática clínica, por ser mais facilmente aplicado e ter caráter mais subjetivo, dependendo muito da observação do clínico. A medida é feita através de uma escala numérica, normalmente de 1 a 5, que indica os graus de severidade que vão de “Psoríase Limpa” (menos grave) até “Psoríase Muito Severa” (mais grave).

Cada vez mais se considera que a avaliação da severidade da psoríase não pode estar deslocada da avaliação relatada pelos pacientes, sendo imprescindível a utilização de instrumentos de qualidade de vida para que se tenha um resultado mais confiável de quanto a doença está impactando em diversos domínios da saúde do indivíduo.

2.4. ESTRATÉGIAS DE TRATAMENTO PARA A PSORÍASE

A escolha do tratamento da psoríase depende de vários fatores e segue um algoritmo racional que leva em conta a apresentação clínica, região acometida, gravidade e tempo de aparecimento da doença, co-morbididades, idade, gravidez, riscos de eventos adversos, padrão de resposta e adesão ao tratamento. Esses algoritmos podem variar discretamente com relação à escolha das terapias, entretanto, em geral se conserva um mesmo raciocínio de tratamento. O arsenal terapêutico da psoríase é vasto e pode ser utilizado como monoterapia ou em associação.

2.4.1. Tratamento Tópico

Normalmente o que se observa como primeira opção para pacientes psoriáticos, principalmente para aqueles com formas leves da doença, é a utilização de medicação tópica, normalmente combinada entre si para redução de possíveis eventos adversos. A maioria dos pacientes com psoríase limitada responde bem ao tratamento com medicação tópica, muitas vezes com utilização esporádica da medicação, em casos de recidiva.

2.4.2. Fototerapia

A fototerapia é uma estratégia que utiliza a luz como recurso terapêutico, principalmente a luz UVA e UVB, que são particularmente eficazes na melhoria clínica das lesões psoriáticas. O mecanismo se dá por imunossupressão de Células de Langherhans, alteração na atividade de citocinas pró-inflamatórias e apoptose de linfócitos T. Normalmente a fototerapia é utilizada em pacientes com psoríase moderada a grave ou que não respondem bem aos tratamentos tópicos. Também é muito associada com tratamentos medicamentosos, sejam eles tópicos ou sistêmicos, buscando a diminuição das doses, tanto dos fármacos quanto da radiação, reduzindo assim os riscos de eventos adversos e mantendo o padrão de

eficácia. Em alguns casos, a dose da medicação se reduz no decorrer do tratamento até sua retirada e apenas o tratamento de manutenção com fototerapia persiste. Tem a vantagem de incidir sobre toda a superfície corporal, em casos que a doença tenha acometido grandes área da pele e que gera uma limitação para a terapia tópica, como no caso da psoríase eritrodérmica, ou então de ser direcionada e limitada ao tratamento de pequenas lesões, como no caso da psoríase em gotas.

A fototerapia usualmente é realizada em ambiente hospitalar ou, em alguns casos, em centros especializados, o que traz certa dificuldade logística para o paciente, já que este, cerca de duas a três vezes por semana, tem a necessidade de se deslocar até o hospital, quando do início da terapia. Em casos de terapia de manutenção, os intervalos das sessões são maiores. Os principais eventos adversos decorrentes da fototerapia são, a curto prazo, queimaduras, inflamação, cefaléia, insônia e taquicardia, e a longo prazo, catarata, fotoenvelhecimento e câncer de pele. Por isso, pacientes com psoríase que fazem tratamentos fototerápicos, principalmente a fotoquimioterapia, têm risco aumentado de desenvolver neoplasias cutâneas e necessitam de monitoração periódica. Pacientes com doenças oftalmológicas específicas, fenótipos específicos como o albinismo, comorbidades cutâneas fotossensíveis ou histórico pessoal e familiar, não se recomenda a exposição a essas radiações .

2.4.3. Terapia Sistêmica

Em casos em que as estratégias tópicas e fototerápicas se mostram inefetivas, apresentando resultados desfavoráveis, em casos em que a psoríase tenha impacto significativo na qualidade de vida do pacientes, em casos de lesões mais graves ou acometimento de grande área da superfície corporal ou em casos em que a psoríase toma forma agudizada, como psoríase eritrodérmica e pustulosa generalizada, a terapia sistêmica deve ser utilizada. Os medicamentos que agem por via sistêmica atuam, a partir de estratégias moleculares diversas, na resposta imunológica, principalmente na resposta por células T, inibindo, desta maneira, o mecanismo de ação que desempenha papel principal na psoríase. Apesar de, em geral apresentarem resultados de efetividade elevados, são medicamentos que carregam maior potencial de causar Eventos Adversos (EA) e alguns, como os

biológicos, que serão discutidos com mais detalhes mais adiante, são tecnologias relativamente recentes de alto custo .

O *metotrexato* foi aprovado para psoríase nos Estados Unidos em 1972. Apresenta eficácia considerável, podendo alcançar PASI 75 em cerca de 60% dos casos. É um inibidor da síntese de DNA e RNA interferindo no ciclo celular e, no caso específico da psoríase, funcionando com um imunossupressor, inibindo a ação dos linfócitos e como um antiproliferativo, diminuindo a proliferação dos queratinócitos. Por isso, pode apresentar, como evento adverso típico, a pancitopenia. É uma das principais farmacoterapias não imunobiológicas utilizadas na prática clínica e é relativamente eficaz, principalmente para casos de psoríase palmoplantar, pustulosa e artrite psoriática .

A *acitretina* é o retinóide sistêmico mais utilizado em psoríase. Pode ser utilizada como terapia de longo prazo e apresenta um perfil de toxicidade menor que o do metotrexato e da ciclosporina. Atua na psoríase reduzindo a hiperproliferação de queratinócitos e melhorando o padrão de diferenciação das células. Trata-se de um medicamento teratogênico (categoria X) que está formalmente contraindicado na gravidez e, em caso de utilização em mulheres em idade fértil, a contracepção durante todo o tratamento e em até três anos após a suspensão do tratamento é obrigatória. Ela pode causar secura nos olhos, fotosensibilidade, secura na boca, alopecia, descamação, vaginite, uretrite e sangramento retal .

A *ciclosporina* foi uma responsável direta pela elucidação do caráter imunopatológico da psoríase. Pacientes com psoríase que foram transplantados e que receberam ciclosporina para evitar rejeição, tiveram, concomitantemente, uma melhoria dos seus quadros clínicos de psoríase. É uma droga imunossupressora que atua principalmente inibindo a ação imunológica de células T. Dentre os problemas relacionados com a utilização da ciclosporina, temos a indução de hipertensão, aumento do risco de malignidades, rebote após interrupção do tratamento e, mais importante, comprometimento renal advindo do uso crônico. Pacientes tratados por longo tempo com ciclosporina desenvolvem alto risco de comprometimento renal permanente. Por isso, a utilização da ciclosporina deve ser feita de maneira intercalada e em associação com outra terapia, seja tópica, fototerápica (UVB) ou sistêmica .

As limitações da utilização da terapia sistêmica não biológica estão relacionadas diretamente como seu potencial tóxico, impedindo, quase sempre o um

manejo contínuo da doença com essas drogas. O metotrexato e a ciclosporina apresentam perfis preocupantes de toxicidade hepática e renal, respectivamente e a acitretina o risco de teratogenicidade, sendo desaconselhada para mulheres. Além disso, essas medicações apresentam interações importantes com outras drogas e nem sempre oferecem resultados de eficácia que satisfazem totalmente os pacientes e seus cuidadores.

Os medicamentos biológicos se apresentam como uma nova tecnologia com grande potencial de melhorar significativamente a clínica e a qualidade de vida dos pacientes, com um perfil de segurança presumivelmente mais aceitável e tolerável. Esta categoria de medicação, seus valores de eficácia, segurança e tolerabilidade é o grande foco de avaliação deste trabalho.

2.4.4. A Psoríase e os Fármacos Biológicos

No decorrer dos anos o progresso no entendimento da patofisiologia da psoríase indicou novos alvos terapêuticos para seu tratamento. A estreita relação entre a ação inflamatória decorrente da ativação de linfócitos T e o desencadeamento das lesões cutâneas e articulares em psoríase abriu novos horizontes e possibilidades terapêuticas para manejo dessa doença. O foco na modulação dessa dinâmica imunológica é a característica dos mais novos medicamentos produzidos e aprovados nos últimos anos

Os biológicos são fármacos produzidos através de engenharia genética, com a principal característica de serem bastante específicos e baseados no entendimento profundo dos processos imunológicos envolvidos no desencadeamento e progressão da psoríase. Em linhas gerais, os fármacos biológicos agem limitando ou inibindo a ativação de células do sistema imune, a migração dessas células e a ação de citocinas liberadas por elas ou por outras células de diversos tecidos .

Evidências recentes de estudos observacionais são categóricas em concluir que, em determinada população, os medicamentos biológicos, quando comparados com as terapêuticas tradicionais sistêmicas na psoríase, são mais efetivos e bem tolerados ao mesmo tempo em que o perfil de eventos adversos se mostra menos frequente e grave . Enquanto outros estudos apontam para possibilidade de

eventos adversos graves a longo prazo, como desenvolvimento de problemas cardíacos, infecções e malignidades e que a utilização dessas novas tecnologias deve ser feita com cautela .

As espécies moleculares dos biológicos, produzidas em sistemas celulares podem ser:

- Receptores de superfície celular ligados pela porção constante (Fc) de um anticorpo monoclonal são proteínas fusionadas que buscam mimetizar componentes responsáveis pela transmissão de sinal celular na cascata inflamatória. A terminologia utilizada para este tipo de substância recebe o sufixo **CEPT**.

- Anticorpos Monoclonais Humanos são obtidos por engenharia genética e têm a característica de não serem imunogênicos, já que a sequência de aminoácidos em seu conteúdo é idêntica ao dos anticorpos humanos. A terminologia utilizada para este tipo de substância recebe o sufixo **HUMABE**.

- Anticorpos Monoclonais Humanizados são anticorpos monoclonais murinos que sofrem fusão com anticorpos humanizados para adquirir porção Fc do anticorpo humano e sofrem substituição na porção Fab por sequências específicas de aminoácidos que objetivam diminuir sua imunogenicidade. A terminologia utilizada para este tipo de substância recebe o sufixo **ZUMABE**.

- Anticorpos Monoclonais Quiméricos são imunoglobulinas híbridas que utilizam a região constante proveniente de um anticorpo humano e a região variável proveniente de um anticorpo de rato. A terminologia utilizada para este tipo de substância recebe o sufixo **XIMABE**, conforme Figura 09.

Os anticorpos monoclonais também agem bloqueando a sinalização molecular inativando componentes específicos relacionados com o processo imunológico .

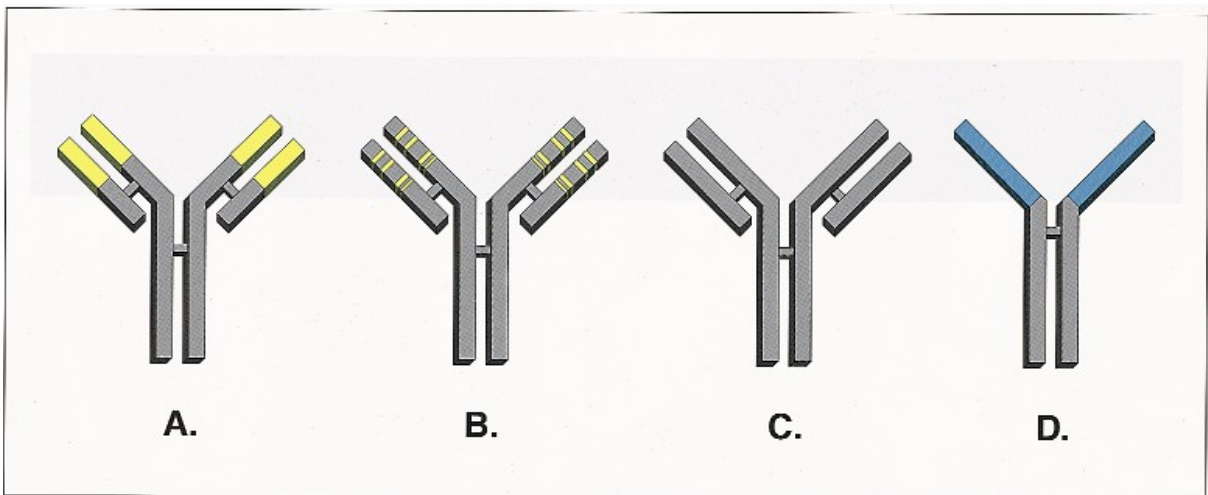


Figura 09: Figuras esquemáticas dos Biológicos. **A** – Anticorpo Monoclonal Quimérico; **B** – Anticorpo Monoclonal Humanizado; **C** – Anticorpo Monoclonal Humano; **D** – Proteína fundida com região FC humana.

Fonte:

2.4.4.1. Os Fármacos Biológicos e suas Principais Características

As principais estratégias de ação destes medicamentos estão relacionadas com inibição da ativação e depleção de células T da cascata imunológica, principalmente Th1 e Th17, através da inibição de moléculas sinalizadoras ou receptoras, prejudicando assim o “diálogo imunológico” e reduzindo ou alterando a resposta inflamatória .

2.4.4.1.1. *Fármacos que tem como alvo o Fator de Necrose Tumoral Alfa (TNF α). Os “Anti – TNF α ”*

O TNF α é uma importante citocina pró-inflamatória da família dos TNF, que desempenha um papel importante na patogênese da psoríase e de outras doenças crônicas, por isso mesmo é um popular alvo terapêutico nos tratamentos de doenças inflamatórias. Quando ligados ao seu receptor o TNF α , induz a expressão de genes pró-inflamatórios, apoptose celular, inibe replicação viral e celular. A quantidade desta citocina encontra-se aumentada nas lesões psoriáticas quando comparada com a pele sã ou lesões não causadas por psoríase. Esta citocina é produzida, principalmente por células dendríticas e macrófagos (células apresentadoras de antígenos), mas também por linfócitos T ativados .

Os fármacos anti-TNF α estão entre as estratégias terapêuticas biológicas mais largamente pesquisadas, utilizadas e que produzem resultados significativos para não só para psoríase, mas também para outras doenças autoimunes, como por exemplo, a artrite reumatóide e Doença de Crohn, além de haverem indícios de que pode ajudar a preservar a função endotelial de pacientes com essas doenças. Os medicamentos Infliximab, Etanercept e Adalimumab estão aprovados para uso em psoríase e Artrite Psoriática no Brasil .

Infliximab é um anticorpo monoclonal quimérico (Região Fc, humana e Região Variável, rato) IgG1 que se liga especificamente à TNF- α . Pode inativar também esta citocina já ligada ao receptor celular e pode formar complexos bastante estáveis Infliximab-TNF α . A inibição do TNF- α diminui a ativação de macrófagos, células T, a produção de outras citocinas, infiltração celular, resultando na diminuição também da produção exagerada de queratinócitos. Esta medicação apresenta a particularidade, dentro os demais biológicos, de a administração ter de ser necessariamente intravenosa, com sessões de cerca de 2 a 3 horas de infusão .

Ensaio clínico têm revelado que a utilização dos anti-TNF- α está relacionada também com aumento no número de infecções, notadamente de recidivas de tuberculose. Outra preocupação é com o aumento da incidência de linfomas. Existem relatos de reações graves, como anafilaxia, lúpus eritematoso, citopenia, fibrose intersticial, entre outros .

Etanercept é receptor humano de TNF- α e também do Fator de Necrose Tumoral Beta (TNF- β), ou Linfotóxina Alfa (LT α) de alta afinidade, entretanto, formando complexo de ligação instável, ancorado à porção Fc de um anticorpo IgG1. A ligação do etanercept com o TNF- α torna a citocina biologicamente inativa, reduzindo assim a sua quantidade e seus efeitos. O etanercept é um dos poucos fármacos com o qual já há alguma experiência epidemiológica de longo prazo, pois ele já existe a algum tempo e é bastante utilizado para artrite reumatóide e doença de crohn .

Apesar de, em geral, o etanercept ser bem tolerado, uma série de eventos adversos aos anti-TNF α já foram relatados na literatura, diferindo grandemente de medicamento para medicamento. A erupção liquenóide, por exemplo, parece ser comum à classe de Anti-TNF α , com maior prevalência no infliximab, porém também relatado com o etanercept, conforme Figura 10. Em uma coorte iniciado em 2001,

com 205 pacientes utilizando etanercept para diversas patologias, cerca de 48% dos pacientes já abandonaram o tratamento até 2011, sendo que 33% o fizeram em decorrência de eventos adversos, entre eles, infecções, reações cutâneas, uveítes e neoplasias. A relação entre o aumento no desenvolvimento de desordens proliferativas e a utilização de Anti-TNF α se torna indicativo de alerta com a experiência clínica do etanercept, pois já há casos de aparecimento de linfomas relacionados com o uso do medicamento . Uma especial atenção deve-se dar também com relação ao aparecimento de infecções, principalmente reativação de tuberculose latente .



Figura 10: Pápulas Eritematosas na parte superior da mão, decorrentes do uso do etanercept em um paciente.
Fonte:

Adalimumab é um anticorpo monoclonal humano com afinidade específica para o TNF α e que bloqueia também os receptores naturais destas moléculas. Sua ação na psoríase também está relacionanda com a redução do TNF α presente nas lesões psoriáticas, conforme Figura 11 .

O perfil de segurança do adalimumab parece ser melhor do que o dos outros anti-TNF α , como etanercept e infliximab, inclusive com valores de estudos e experiência clínica a longo prazo, porém, apresenta também tipos de eventos adversos semelhantes, como aumento do risco de malignidade e infecções sérias, comuns aos anti-TNF α , porém com menores frequências .

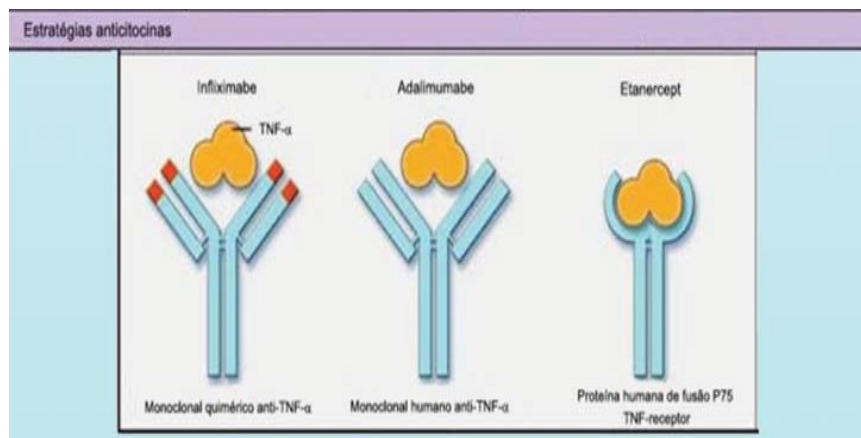


Figura 11: Mecanismos de Ação dos Anti-TNF α aprovados para psoríase no Brasil.
Fonte:

Certolizumab pegol também é um inibidor de TNF α , porém trata-se de um molécula formada por um fragmento Fab (porção variável) de um anticorpo monoclonal humanizado ligado a duas moléculas de polietilenoglicol, que é capaz de se ligar ao TNF α solúvel e ao TNF α ligado à membrana plasmática, conforme Figura 12. O fato de, ao invés de uma região Fc humana haverem duas moléculas de polietilenoglicol, possibilita que esta medicação tenha um tempo de meia vida maior que os outros biológicos, aumenta sua solubilidade e diminui sua imunogenicidade, além disso, o certolizumab não estimula respostas imunológicas citotóxicas .

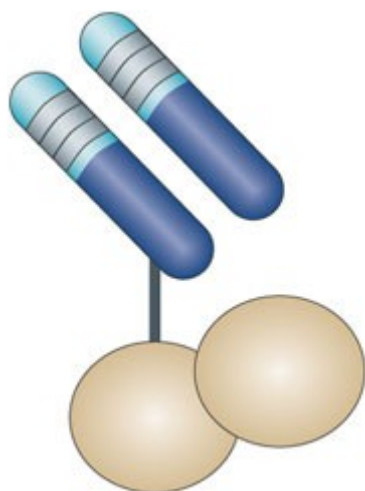


Figura 12: Figura Esquemática do Certolizumab Pegol. - Porção variável de um anticorpo monoclonal humanizado ligado a duas moléculas de Polietilenoglicol**Fonte:**

Em ensaios clínicos de fase III de doenças como Artrite Reumatóide, a taxa de eventos adversos agudos foi baixa. A longo prazo, observou-se maior frequência de eventos adversos como infecções graves e tuberculose. Recentemente o certolizumab pegol foi associado à erupção de lesão psoriática palmoplantar pustulosa. Um estudo de caso descreveu o evento em um paciente que utilizava esta medicação para artrite reumatóide . Entretanto, este efeito paradoxal já foi descrito com a utilização de outros anti-TNF α , com maior incidência em pacientes que utilizavam infliximab. Estes dados parecem corroborar que este efeito pode ser uma das características de segurança a ser levada em conta quando da utilização dos anti-TNF α , conforme Figura 13 .



Figura 13: Erupção palmoplantar decorrente da utilização do Certolizumab pegol em pacientes com Artrite Reumatóide.

Fonte:

Golimumab é um anticorpo monoclonal humano capaz de inativar as moléculas de TNF α solúveis e também transmembrana. Seu mecanismo de ação também se dá pela diminuição das moléculas de TNF α e sua estimulação imunológica. Dados farmacoeconômicos apontam que o golimumab possui semelhante perfil de eficiência em comparação com o adalimumab para as doenças para as quais está aprovado .

O perfil de eventos adversos do golimumab ainda não é conclusivo, por ser um fármaco novo, entretanto, os ensaios clínicos publicados com fase *open label* de até 104 semanas e trabalhos de *mixed treatment comparison* (MTC), demonstram que o perfil de eventos adversos é semelhante ao demais anti-TNF α .

Onercept é uma proteína solúvel recombinante do tipo 1 do receptor P55 para TNF α . Ela age neutralizando a ação dessas citocinas e inibindo a resposta inflamatória modulada por elas. É um medicamento ainda em fases iniciais de testes clínicos, os quais têm demonstrado perfil de segurança similar aos outros Anti-TNF α , com resultados de eficácia discretos em psoríase e artrite psoriática .

Os Anti-TNF α se destacam como uma terapia de sucesso contra as patologias autoimunes, ainda que seu uso possa trazer alguns eventos adversos significativos, o seu perfil de segurança e tolerabilidade vem se mostrando muito superior aos tratamentos sistêmicos clássicos não biológicos e os resultados de eficácia, são, dependendo da doença e do medicamento escolhido, muito mais satisfatórios. O quadro 01 apresenta um resumo dos principais biológicos Anti-TNF α já testados para psoríase e/ou artrite psoriática. O que se observa na literatura é

que, na população geral, o benefício da utilização a curto prazo dos anti-TNF α supera os riscos, que normalmente estão ligados ao desenvolvimento de infecções não sérias. Apesar de haver estudo de utilização dos Anti-TNF α na gravidez, esta medicação continua contraindicada durante a gestação, por não haverem resultados conclusivos que assegurem essa utilização .

NOME	INFLIXIMAB	ETANERCEPT	ADALIMUMAB	CERTOLIZUMAB PEGOL	GOLIMUMAB	ONERCEPT
NOME COMERCIAL	Remicade®	Embrelex®	Humira®	Gimzia®	Simponi®	-
DESCRIÇÃO	Anticorpo Monoclonal Quimérico para TNF alfa	Proteínas de fusão de receptor extracelular para TNF Alfa ancoradas em região Fc de anticorpo humano	Anticorpo Monoclonal (IgG1) para TNF alfa	Região Fab de um anticorpo monoclonal humanizado ligado ao polietilenoglicol	Anticorpo Monoclonal (IgG1) para TNF alfa	Proteína Recombinante P55 do Receptor para TNF alfa
ADMINISTRAÇÃO	Intravenoso	Subcutâneo	Subcutâneo	Subcutâneo	Subcutâneo	Subcutâneo
FREQUENCIA	A cada 8 semanas	Uma ou duas vezes por semana	Cada 2 semanas	Cada duas semanas	Cada 4 semanas	3 vezes por semana
Dosagem Usual	100mg	25mg	40mg	200mg*	50mg*	50 ou 100mg
Aprovação no Brasil	Aprovado pela ANVISA para Psoríase e Artrite Psoriática	Aprovado pela ANVISA para Psoríase e Artrite Psoriática	Aprovado pela ANVISA para Psoríase e Artrite Psoriática	Aprovado Pela ANVISA para Artrite Reumatóide	Aprovado pela ANVISA para Artrite Reumatóide	Não aprovado– Ainda em testes clínicos

Quadro 01: Resumo dos Anti-TNF Alfa

Apesar dos promissores resultados dos anti-TNF α , em alguns casos, provavelmente os níveis ou a ação do TNF α não é o principal responsável pelo desenvolvimento da doença e sua inibição através dessas drogas se torna pouco útil clinicamente, devendo-se, nesses casos, substituir os Anti-TNF α por biológicos que apresentem outros mecanismos de ação. Em outros casos, pode haver também a verificação da ocorrência de formação de anticorpos contra o fármaco anti-TNF α . Nesses casos, o fármaco é neutralizado pelo próprio sistema imune, que é capaz, muitas vezes, de reconhecê-lo, ainda que este seja um anticorpo monoclonal humanizado ou um receptor humano produzido por engenharia genética. Em caso de reação imune contra a droga, seu efeito se torna, da mesma maneira, limitado clinicamente .

2.4.4.1.2. Os Fármacos que têm como alvo proteínas de membrana responsáveis pela estimulação do sistema imune - Os Moduladores da Resposta Imunológica por Linfócitos T

Com a percepção de que a patogênese da psoríase estava intimamente relacionada com a ação de células T do sistema imunológico, o alvo terapêutico se tornou específico e direcionado, a fim de intervir principalmente no processo de interação entre as células Th1 com outras células do sistema imune e com citocinas inflamatórias. No caso dos moduladores de célula T, os alvos terapêuticos são moléculas, geralmente proteínas transmembrana, determinantes nos processos de estimulação imunológica por células T. Elas agem inibindo a interação entre as células que estimulam a resposta inflamatória, sem atuar sobre citocinas solúveis, como no caso dos outros biológicos .

Alefacept foi um dos primeiros biológicos aprovados para psoríase nos Estados Unidos. É uma proteína recombinante LFA-3 ancorada em um fragmento de anticorpo IgG1 monoclonal humano. A proteína possui afinidade pela molécula CD2 de Linfócitos T de memória (TCD45RO+), pois a molécula CD2 é expressa em todas as células T, porém muito mais nas células T de memória. O mecanismo de ação do alefacept não está completamente esclarecido. O que se acredita é que seu efeito inibe a ativação destas células e induz a apoptose delas, por impedir a estimulação das células apresentadoras de antígenos e devido ao sinal apresentado pela porção exposta, resultado da ligação entre a proteína ancorada e a CD2, diminuindo assim, seu número. Outros estudos sugerem que o efeito do alefacept está na inibição da expressão de alguns genes e estimulação de outros, principalmente nos linfócitos NK, mas também em outras células. Comprovadamente o alefacept diminui o número de linfócitos T de memória, sem atuar significativamente sobre os linfócitos T nativos. A efetividade do alefacept quando comparado com outros biológicos em psoríase se mostrou mediana, entretanto, observou-se que alguns pacientes respondiam bem à terapia, enquanto outros praticamente não tinham resposta satisfatória, evento que pode ser explicado, talvez, pela variação genética entre os pacientes .

Em ensaios clínicos a preocupação se dá principalmente com a possível imunossupressão, que pode acontecer se o número total de células T decair significativamente em relação ao número de células T CD45RO+. Por isso, em

alguns países, o monitoramento do número total de células T é recomendado para pacientes em tratamento com alefacept. Os principais eventos adversos observados a curto prazo são: prurido, faringite, artralgia, náusea e dores de cabeça. Os eventos adversos a longo prazo estão relacionados com problemas cardiovasculares, inclusive infarto do miocárdio, entretanto, a ocorrência de infecções sérias e neoplasias não foram relacionadas com a utilização do alefacept .

Efalizumab é um anticorpo humanizado monoclonal contra a subunidade CD11 da proteína LFA1 (*leukocyte function-associated antigen*) de células T, estrutura que desempenha um papel importante na ativação e migração de células T para a pele, além da ativação de células T citotóxicas. A ligação do efalizumab à porção CD11 da LFA1 impede a sua interação com a ICAM-1 de células dendríticas, impedindo a ativação imunológica dessas células T e também dificultando a tráfego dessas células para a pele, assim como a interação entre elas e os queratinócitos. A ligação do anticorpo é reversível e por isso não há depleção de células T. A figura 14 mostra um modelo esquemático do mecanismo de ação dos principais moduladores de células T utilizados em psoríase e Artrite Psoriática.

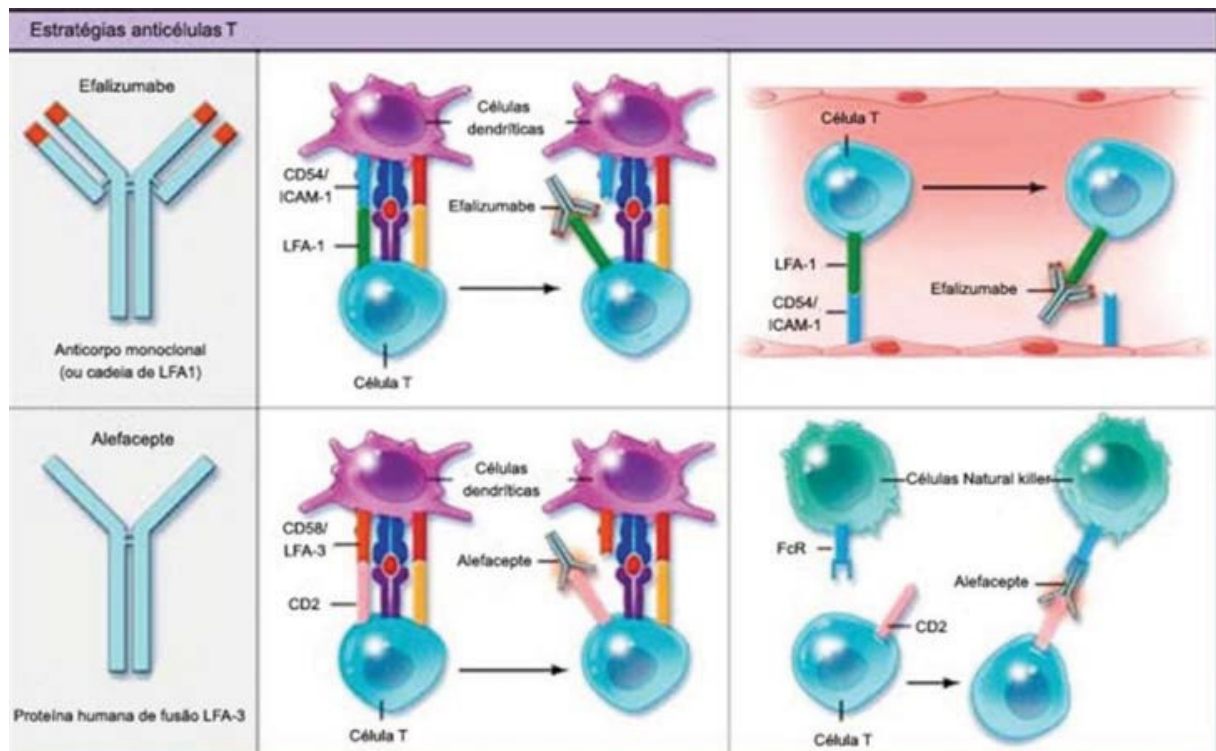


Figura 14: Modelo esquemático dos mecanismos dos medicamentos moduladores de Célula T Efalizumab e Alefacept

Fonte:

O efalizumab foi aprovado em 2003 nos Estados Unidos para psoríase e artrite psoriática moderada a grave, e foi retirado do mercado farmacêutico em 2009, devido à evidência da associação entre efalizumab e leucoencefalopatia multifocal progressiva, uma doença associada com a infecção pelo vírus de John Cunningham, bastante prevalente em pacientes imunossuprimidos. Nos três casos relatados, os pacientes utilizavam o efalizumab por mais de três anos. Por isso, os sintomas neurológicos da doença devem ser cuidadosamente avaliados em pacientes em uso de qualquer biológico, não apenas com efalizumab. Este medicamento foi relativamente bem tolerado a curto prazo, de acordo com os ensaios clínicos realizados com o fármaco, porém entre os biológicos, o efalizumab parece ter um dos piores perfis de segurança, tanto a longo, quanto a curto prazo. Alguns pacientes experimentam uma sensação de queimação na pele depois do processo de descontinuação. Além disso, existe evidência de que alguns pacientes podem sofrer recidiva grave decorrente da interrupção do efalizumab, conforme Figura 15 .

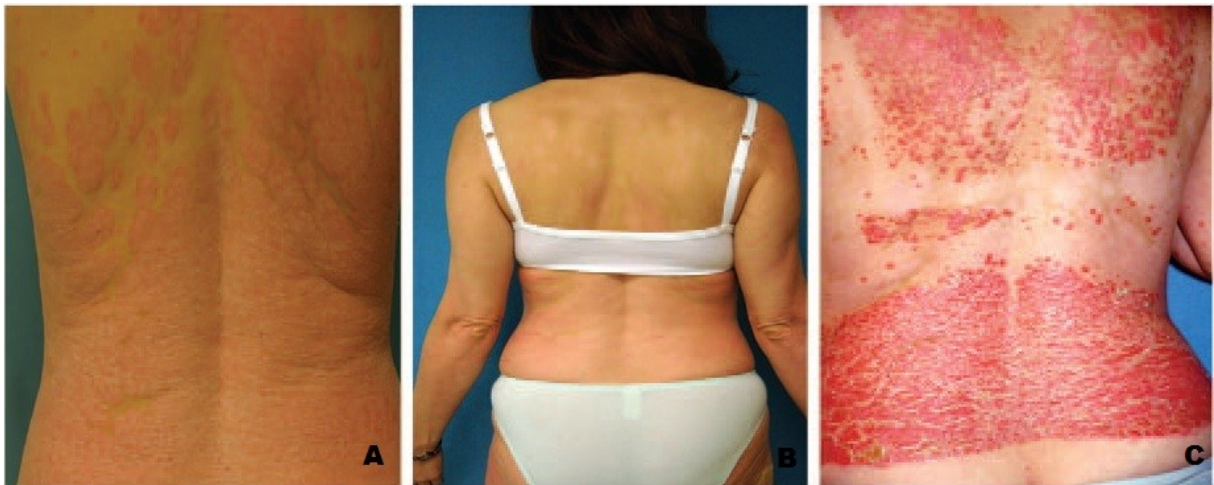


Figura 15 – A – Paciente com psoríase grave. B - Paciente tratado com efalizumab por doze semanas. C – Paciente com reação pronunciada após interrupção do Efalizumab por cinco semanas.
Fonte:

Siplizumab é um anticorpo monoclonal humanizado IgG1 kappa, que se liga ao receptor CD2 de célula T e NK e inibe o complexo de estimulação CD2-LFA3 entre células T e Células Apresentadoras de Antígenos, levando à apoptose de linfócitos T e NK ativados. Trata-se de um medicamento ainda em testes de fase II para psoríase e artrite psoriática e que tem sido avaliado para outras patologias como, por exemplo, alguns tipos de câncer .

Abatacept é uma proteína CTLA4 ancorada em região Fc de um anticorpo monoclonal humano modificado (CTLA4-Ig) que inibe a formação do complexo de co-estimulação de células T CD28-B7 (B7), ligando-se à porção CD80 e CD86 da Célula Apresentadora de Antígeno. A proteína CTLA-4 (abatacept) tem afinidade maior do que o CD28 do linfócito T pelos domínios CD80 e CD86 das Células Apresentadoras de Antígeno. Esse impedimento inibe a diferenciação de linfócitos T imaturos em linfócitos T ativados e, indiretamente, diminui a quantidade de citocinas inflamatórias, como a Interleucina-2 (IL2), características das lesões psoriáticas. Esta medicação foi testada em ensaios clínicos que avaliavam pacientes com artrite psoriática e melhoria nas lesões articulares, como desfecho primário, porém também foi avaliada a eficácia na doença cutânea .

O abatacept foi bem tolerado nos estudos clínicos. Casos de infecções graves foram verificadas em pacientes utilizando este biológico por até 6 meses. Carcinoma celular também pode estar associado, principalmente com utilização a longo prazo. Alguns estudos de caso relatam reação paradoxal cutânea psoriática em pacientes utilizando abatacept para Artrite Reumatóide, ou seja, pacientes que não tem diagnósticos de psoríase ou artrite psoriática, conforme Figura16 .

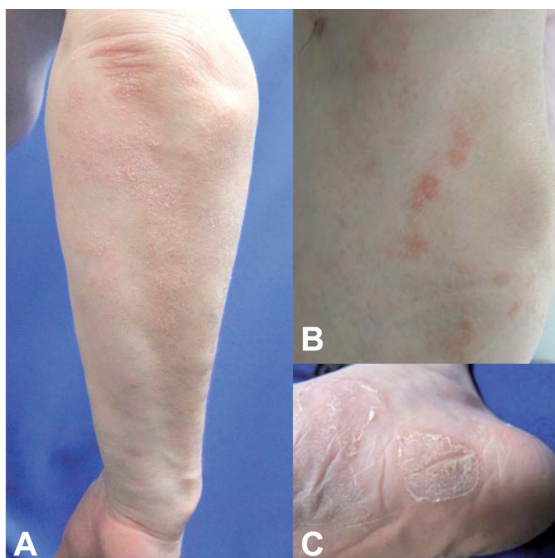


Figura 16: Reações Adversas do Abatacept. - Pacientes com reação cutânea decorrente da utilização do Abatacept para Artrite Reumatóide. (A e B) - Paciente com placas eritematosas em região de cotovelo. C – Placas Queratinocíticas na sola do pé.

2.4.4.1.3. Fármacos que tem como alvo interleucinas responsáveis pelo estímulo inflamatório na psoríase

As interleucinas 12 e 23 (IL-12 e IL-23) são produzidas por células dendríticas ativadas. As IL-12 estimulam a diferenciação das células T *helper* em Th1, que produzem TNF, INF e IL-2. As IL-23 promovem ativação e diferenciação das células Th-17 (T de memória), que secretam IL-17, IL-12 e TNF, interleucinas protagonistas na patogênese da psoríase .

Ustekinumab é um anticorpo monoclonal humano contra a porção P40, compartilhada pelas Interleucinas 12 e 23 (IL-12 e IL-23), impedindo a interação destas com o receptor celular das células T. Estas moléculas desempenham um papel fundamental na imunidade adaptativa e, particularmente na imunopatologia da psoríase, estimulando a diferenciação das células Th1 e a manutenção da estimulação das células Th17. A IL-12 é secretada por células dendríticas ativadas, promovendo o desenvolvimento das células Th1. A IL-17 surge após ativação da Interleucina 6 (IL-6) e Fator de Transformação do Crescimento (TGF), dando suporte ao desenvolvimento das células Th17, conforme Figura 17. Alguns trabalhos recentes sugerem que o papel da IL-23 é mais significativo na patogênese da psoríase e que a principal ação do ustekinumab se dá pela inibição desta interleucina. Na psoríase e artrite psoriática os estudos clínicos demonstraram superioridade significativa contra placebo no número de pacientes alcançando PASI 75, ACR-20 e DLQI 0 ou 1 em até 12 semanas, superioridade que também se evidenciou em estudo *head-to-head* comparando ustekinumab e etanercept. Uma das características mais vantajosas do ustekinumab é o seu regime terapêutico, com intervalos de dose mais longos, melhorando a tolerabilidade e satisfação dos pacientes com a terapia .

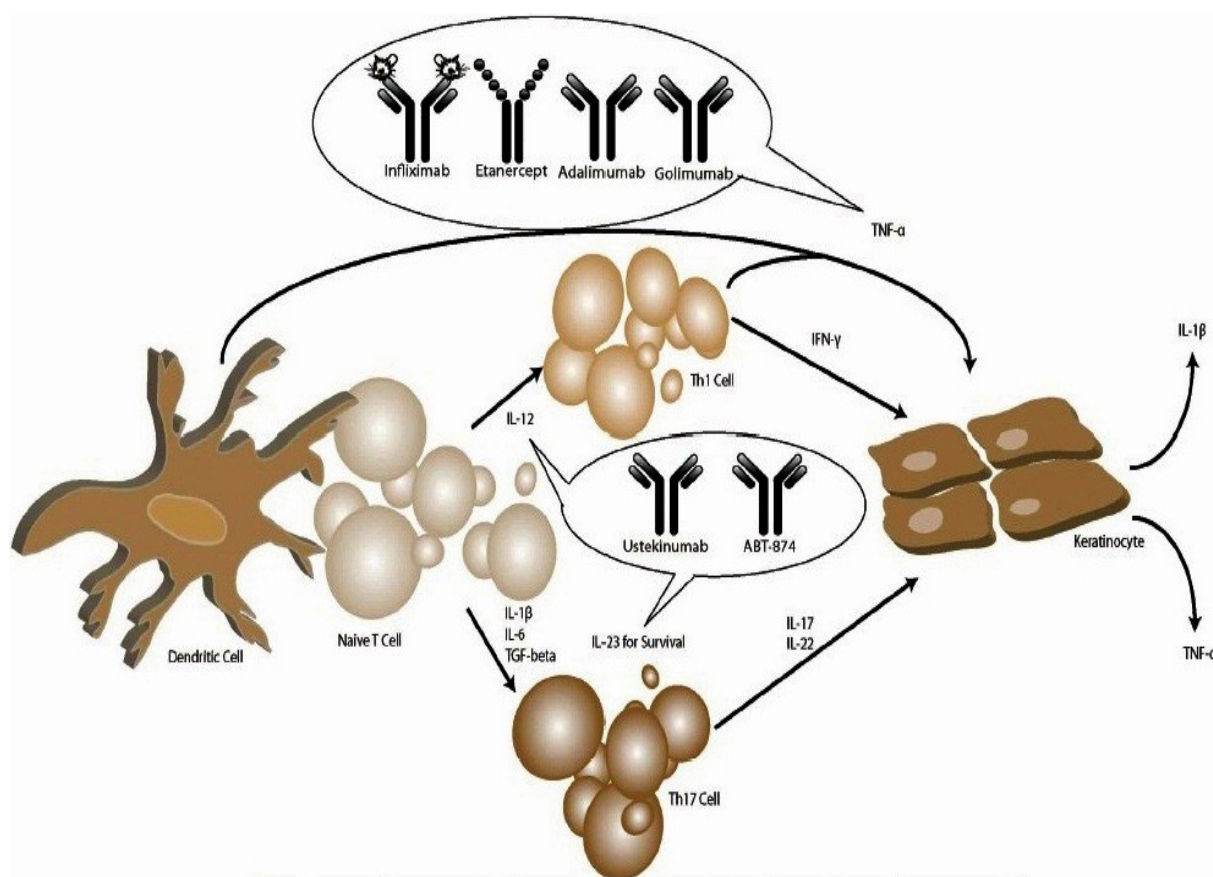


Figura 17: Principais interleucinas alvo dos principais Biológicos utilizados para psoríase.

Fonte:

Eventos adversos a curto prazo estão relacionados principalmente a incidência de infecções do trato respiratório superior, dor de cabeça e artralgia. Estes eventos adversos parecem não seguir uma curva dose resposta. Alguns estudos avaliaram biomarcadores para verificar a eficácia do ustekinumab e concluíram que pode haver diferenças de taxa de resposta conforme variação genética entre os pacientes. Existem evidências da associação entre a utilização do ustekinumab e desenvolvimento de processos de neoplásicos malignos de pele e leucoencefalopatia a longo prazo. Apesar dos excelentes resultados de eficácia, algumas instituições sugerem que os riscos da utilização desta medicação são maiores do que os benefícios e que, portanto, deve-se dar preferência aos anti-TNFα para o tratamento da psoríase .

Briakinumab é um anticorpo monoclonal humano com afinidade pela porção P40 das Interleucinas 12 e 23, semelhante ao ustekinumab. Os estudos clínicos mostraram eficácia semelhante ao do ustekinumab. Ambos os anticorpos monoclonais (ustekinumab e briakinumab) tem mesmo foco de ação, mas o ustekinumab já possui aprovação para utilização em psoríase e artrite psoriática. Por

esse motivo, o briakinumab cancelou os procedimentos de aprovação pelos órgãos reguladores. Apesar de similaridade do mecanismo de ação, há diferença entre nos processos de fabricação dos anticorpos .

Estudos *open label* demonstraram alguma taxa de descontinuação devido a eventos adversos, dos quais alguns graves, como problemas de infecção grave, malignidades e até problemas de cardiovasculares. Parece que o problema acerca do risco de eventos cardiovasculares para ambos os anticorpos anti-IL12-IL23 (ustekinumab e briakinumab) é central no perfil de segurança desses medicamentos. Uma Revisão Sistemática realizada em 2012 demonstrou que houve significância estatística de aumento de risco cardiovascular com o uso desses biológicos. Perda de eficácia também foi observada após 48 semanas de utilização do briakinumab e, mesmo após variação de dose, a resposta destes pacientes sempre foi decadente. Em relato de caso, um paciente que utilizou briakinumab teve sua psoríase totalmente clareada em 24 semanas. Após interrupção do tratamento (durante o Ensaio Clínico), o paciente teve recidiva da doença e foi tratado com ustekinumab. Entretanto, desta vez a anticorpo anti p40 não teve resultados satisfatórios .

2.4.4.1.4. Outros biológicos em fase de testes e com potencial para serem utilizados em psoríase.

Vários outros biológicos, alguns deles com grande potencial para serem utilizados em psoríase, ainda estão em fase de testes clínicos ou estão aprovados apenas para outras patologias. Percebe-se que os biológicos são uma tendência tecnológica no combate às doenças imunomediadas e, por isso mesmo o investimento da indústria farmacêutica para pesquisa e desenvolvimento destas categorias de medicamentos é imenso.

Rituximab é um anticorpo monoclonal quimérico anti-CD-20, com foco principal de ação nos linfócitos B. É uma medicação aprovada para Artrite Reumatóide. A taxa de infecção séria decorrente do uso do rituximab é semelhante a dos anti-TNF α . Há caso de paciente com síndrome linfoproliferativa autoimune tratado com rituximab que apresentou desenvolvimento de lesões psoriáticas na região das mãos. Outros casos também já foram observados de pacientes utilizando rituximab para Artrite Reumatóide e desenvolvendo reação psoriática dérmica e

artropática. Rituximab pode causar diminuição da contagem de células B por cerca de um ano após uma única dose. Hepatite B e leucoencefalopatia são bastante raras com a utilização do ustekinumab .

Anakinra é uma proteína recombinante da Interleucina-1 (IL-1), que bloqueia a ação inflamatória dessa molécula, podendo ser utilizada em várias patologias cutâneas imunomediadas, inclusive na psoríase, porém pouca evidência clínica existe sobre sua eficácia nessa doença .

3. METODOLOGIA

3.1 . REVISÃO SISTEMÁTICA

3.1.1. Tipo de estudo

Revisão Sistemática com meta-análise de ensaios clínicos randomizados, controlados e duplos cegos, elaborada conforme os critérios estabelecidos pela Colaboração Cochrane .

3.1.2. Amostras

A amostra de estudos primários foi encontrada com a estratégia de busca em bases de dados conforme os critérios de inclusão previamente formulados.

3.1.3. Critérios de inclusão

Os critérios de inclusão foram determinados utilizando-se o acrônimo PICO, que norteou a formulação da pergunta que esta Revisão Sistemática pretende responder. A letra **P** do acrônimo propõe a escolha do problema ou das características do paciente com o qual se trabalhará. Esse problema, no caso de pesquisas clínicas, normalmente está associado a uma determinada condição de saúde que pode ser agravada, prevenida ou tratada, dependendo de fatores externos, o que normalmente está indicado na letra **I**, relacionada à intervenção que está sendo testada para modificar o curso dessa condição de saúde. Essa intervenção normalmente é um tratamento. Para se testar tal intervenção, estudos clínicos normalmente utilizam um controle ou um comparador, indicado pela letra **C**, para que se possam estabelecer medidas de efeito comparativas. Esse comparador pode ser um tratamento já utilizado ou placebo. Por fim, o tipo de desfecho, indicado pela letra **O** (do inglês *outcomes*) a ser avaliado decorrente da utilização da

intervenção é inserido e consiste em medidas de melhora, piora, morte, surgimento de novos problemas, cura, prevenção, entre outros. O acrônimo PICO se mostra como um esquema claro e prático para delineamento da pesquisa clínica, conforme Quadro 02.

Paciente/ Problema	Intervenção	Comparação/ Controle	Desfechos/ Efeitos
Pacientes com psoríase moderada a grave em qualquer das apresentações clínicas	Medicamentos biológicos utilizados em psoríase	Placebo	Eficácia clínica mensurada nos estudos através dos diversos instrumentos de avaliação/ Segurança , através dos eventos adversos relatados/ Tolerabilidade , através da taxa de abandono ao tratamento

Quadro 02: Elementos considerados para critério de inclusão utilizando o acrônimo PICO – **P**aciente, **I**ntervenção, **C**omparador e **D**esfechos (**O**utcomes)

Neste caso a pergunta que norteou este estudo foi: Qual o biológico com melhor perfil de eficácia, segurança e tolerabilidade quando utilizado para o tratamento de pacientes com psoríase moderada a grave?

3.1.3.1 Tipos de estudos incluídos

Somente ensaios clínicos randomizados, controlados e duplos cegos de fase II ou fase III que comparavam a eficácia e/ou segurança do uso de biológicos em pacientes com psoríase moderada a grave foram incluídos nesta Revisão Sistemática. Todos os estudos clínicos realizados até o ano de 2011 foram incluídos neste estudo.

3.1.3.2. Tipos de pacientes incluídos e diagnóstico

Pacientes de todas as idades, de qualquer etnia ou nacionalidade, com diagnóstico de psoríase por no mínimo 6 meses que apresentassem a doença na

sua forma moderada a grave em qualquer das formas clínicas, independente das comorbidades, que tivesse ou não utilizado outros tratamentos, contanto que houvesse interrompido antes da realização do estudo.

3.1.3.3. Características da intervenção

Os pacientes do grupo intervenção deveriam receber o medicamento biológico em diferentes posologias por até 24 semanas. O comparador poderia ser placebo. Estudos que realizassem comparação entre drogas também foram incluídos na revisão sistemática e nas metanálises de múltiplos tratamentos, porém não na meta-análise direta.

3.1.3.4. Descrição dos desfechos

Nesta revisão sistemática apenas desfechos de eficácia, segurança e tolerabilidade relatados pelo clínico avaliador (desfechos clínicos) foram incluídos. Os desfechos coletados nos ensaios clínicos são todos referentes apenas à fase paralela contemporânea dos estudos.

3.1.3.4.1. Desfechos primários

Os desfechos primários são valores de eficácia clínica, avaliados pelo instrumento PASI em até 10 semanas e eventos adversos verificados pelo clínico através de sinais ou por sintomas relatados pelo paciente durante o período controlado do estudo. O abandono ao tratamento durante a fase controlada dos estudos foi incluído como desfecho de tolerabilidade.

3.1.3.4.2. Desfechos secundários

Desfechos secundários são todas as demais medidas de melhora clínica, mensuradas por qualquer outro instrumento de avaliação. Exemplos de inclusão:

O *Physician Global Assessment* (PGA), que é um instrumento de avaliação clínica mais subjetivo, com escore de 1 a 5 relatado pelo clínico. O escore de 1 é considerado um PGA limpo e o escore 5 é considerado um PGA severo. A melhoria ou evolução clínica medida por esse instrumento também é chamada de *dynamic* PGA, pois realiza a avaliação em mais de um momento.

O *Body Surface Area* (BSA), que é um instrumento que avalia somente a porcentagem da superfície corporal acometida pelas lesões psoriáticas e normalmente é útil apenas na avaliação da apresentação clínica de psoríase vulgar ou de placa.

Para os desfechos relacionadas à forma clínica artropática foram utilizados o *Psoriatic Arthritis Response Criteria* (PsARC) e *American College of Rheumatology* 20 (ACR 20) para avaliação da resposta ao tratamento, que levam em consideração inchaço, dor e rigidez nas articulações.

3.1.4. Critérios de exclusão

Estudos que não fossem ensaios clínicos, que não apresentassem randomização ou cegamento, que não avaliassem nenhum critério de eficácia ou segurança clínica em psoríase moderada a grave, que não estivessem na língua inglesa, portuguesa ou espanhola, foram excluídos da análise. Estudos clínicos de fase I também foram excluídos das análises por se tratarem de avaliação de pacientes saudáveis.

3.1.5. Estratégia de busca

Uma estratégia de busca padrão foi elaborada para busca eletrônica de artigos a partir dos seguintes descritores: Psoríase, Ensaio Clínico, Randomizado, Biológico, Abatacept (BMS-188667), Adalimumab (D2E7), Alefacept (ASP-0485), Anakinra, Briakinumab (ABT-874), Certolizumab (CDP-870), Efalizumab, Etanercept, Golimumab (CNTO-148), Infliximab (TA-650), Onercept, Rituximab, Ustekinumab

(CNTO-1275) e Siplizumab (MEDI-507). A estratégia de busca eventualmente foi modificada com objetivo de gerar adequação de termos MESH de cada base de dados, porém seu conteúdo geral é constante em todas as bases. Os descritores foram combinados através de algarismos booleanos (*OR*, *AND* e *NOT*) que conferem maior especificidade e sensibilidade na busca e são manipulados rigorosamente com objetivo de selecionar a característica e o objeto dos estudos, reduzindo ao máximo as perdas de trabalhos que eventualmente estejam com indexação inadequada ou incompleta. Em cada base de dados, duas buscas eram realizadas para cada medicamento, uma delas utilizando o nome do biológico, enquanto na segunda, todos os elementos eram mantidos, porém utilizava-se o código do mesmo biológico. Uma terceira busca era realizada utilizando-se o termo genérico “*biologic*”. Esse procedimento foi realizado com a finalidade de aumentar a sensibilidade das nossas estratégias, conforme sistematizado no Quadro 03. A descrição detalhada das estratégias de busca se encontra no apêndice 01.

NOME DO BIOLÓGICO (1ª BUSCA)	CÓDIGO DO BIOLÓGICO (2ª BUSCA)	TERMO “BIOLOGIC” (3ª BUSCA)
ABATACEPT	(BMS-188667)	B I O L O G I C
ADALIMUMAB	(D2E7)	
ALEFACEPT	(ASP-0485)	
ANAKINRA		
BRIAKINUMAB	(ABT-874)	
CERTOLIZUMAB	(CDP-870)	
EFALIZUMAB		
ETANERCEPT		
GOLIMUMAB	(CNTO-148	
INFLIXIMAB	(TA-650)	
ONERCEPT		
RITUXIMAB		
USTEKINUMAB	(CNTO-1275)	
SIPLIZUMAB	(MEDI-507)	

Quadro 03: Combinações de palavras utilizadas para compor a estratégia de busca. Foram construídas 14 estratégias de busca, utilizando-se, em cada uma o nome de cada biológico, 9 com o códigos dos biológicos e 1 com o termo “biologic”, em cada base de dados.

As bases de dados utilizadas para a realização das buscas foram: Cochrane, embase, *international pharmaceutical abstracts*, lilacs, medline, scopus, scielo, *web of science* e *science direct*.

As buscas manuais foram realizadas através da verificação das referências de todos os artigos incluídos na Revisão Sistemática, das referências de outras revisões sistemáticas e de artigos de revisão sobre o assunto.

3.1.6. Seleção e extração dos dados dos estudos

Os registros identificados pela busca nas bases de dados foram inicialmente triados, segundo os critérios de inclusão, por título e resumo. Todas as etapas de seleção e extração de dados foram realizadas no mínimo em duplicata. Esta etapa foi realizada por dois revisores independentes (RR e TT). Após a comparação dos resultados entre os dois revisores as discrepâncias eram discutidas com objetivo de se chegar ao consenso através da hermenêutica. Em caso de persistência do desacordo em relação à inclusão ou não desses artigos, estes foram então avaliados por um terceiro revisor e posteriormente discutidos no grupo de revisores para que se alcançasse um consenso de inclusão ou exclusão.

Depois de selecionados por título e resumo (fase de triagem), todos os artigos foram lidos na íntegra, a fim de confirmar ou não sua inclusão, de acordo com os critérios estabelecidos (elegibilidade). Os estudos incluídos tiveram então seus dados extraídos na meta-análise. O processo de extração de dados seguiu etapas lógicas e pré-definidas, elaborando-se para isso um formulário de extração que foi preenchido para cada estudo. Nesse formulário eram recolhidos dados sobre o autor, ano de publicação, país ou países onde se desenvolveu o estudo, características metodológicas, justificativa de inclusão ou exclusão. A avaliação da qualidade e a avaliação de risco de viés foram incorporados ao formulário e, todos os estudos incluídos já passavam também por essas avaliações. Posteriormente foram recolhidas as características dos pacientes avaliados, seus valores de *baseline*, como peso, duração da condição de saúde, idade, sexo, etnia, critérios diagnósticos utilizados e outras informações que se considerassem relevantes. Os dados dos grupos intervenção e placebo, assim como os desfechos avaliados (variáveis nominais e contínuas) também eram coletados neste formulário.

Esse processo também foi realizado concomitantemente por dois revisores independentes, seguindo os mesmos métodos estabelecidos na triagem inicial.

3.1.7. Avaliação da Qualidade e Risco de Viés

Durante a leitura dos artigos na íntegra ocorreu a avaliação crítica dos estudos, que verificou a qualidade e analisou possíveis fontes de viés inseridas em cada artigo, conforme recomendação da Colaboração Cochrane. Esses critérios foram discutidos entre os revisores e a avaliação ocorreu de forma independente. Os resultados dessa avaliação também foram discutidos posteriormente e qualquer discordância era solucionada pela busca do consenso, quando necessário através de um terceiro revisor. Os estudos encontrados na revisão sistemática foram avaliados com relação à sua qualidade, utilizando o questionário desenvolvido por Jadad que avalia a randomização, cegamento e descrição de abandono (tolerabilidade) no ensaio clínico, gerando um *score* de 0 a 5. Todos os estudos avaliados com *score* de qualidade menor que 3 acabaram sendo excluídos da meta-análise por não atenderem às especificações mínimas definidas nos critérios de inclusão .

A avaliação por risco de viés foi realizada de acordo com a ferramenta da Cochrane, que avalia critérios de seleção, performance, detecção, publicação, entre outros, contidos nos artigos. Esta etapa é de importância ímpar para realização de uma meta-análise comprometida com a verdade científica, já que a grande maioria dos estudos primários dos biológicos é financeiramente sustentada pelas indústrias fabricantes dos fármacos. A ferramenta utilizada analisa possíveis tendenciosidades inseridas pelos autores por motivos escusos, normalmente relacionados a conflitos de interesse .

3.2. META-ANÁLISE DE COMPARAÇÕES DIRETAS

A meta-análise direta foi realizada após a revisão sistemática. Para realização desta etapa utilizou-se o programa *Review Manager*® versão 5.0.1, com auxílio do tutorial *The Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, disponíveis gratuitamente na página da *Cochrane Colaboration* .

Devido diversidade de desfechos diferentes e a relativa ausência de padronização de avaliações clínicas apresentadas nos estudos, para este trabalho de Revisão Sistemática e meta-análise, optou-se por apresentar apenas os desfechos mais relevantes, ou seja, aqueles que mais se repetem e que mais influência têm na prática clínica, auxiliando, da melhor forma possível as decisões clínicas. A escolha dos desfechos a serem meta-analisados dependeu da frequência de aparecimento destes nos ensaios clínicos e também das recomendações das principais e mais recentes diretrizes terapêuticas, protocolos clínicos e consensos publicados .

3.2.1. Método Estatístico Utilizado

As medidas de desfecho caracterizadas como variáveis dicotômicas foram analisadas por meio de modelo de efeitos randômicos e método de Mantel Haenszel gerando os resultados de risco relativo (RR) com 95% de intervalo de confiança (IC95%). As variáveis discretas foram expressas por diferença ponderada da média (MD) \pm SD. Modelos de efeitos randômicos e o Método de Mantel Haenszel levam em consideração possíveis variabilidades da amostra, algo presumivelmente possível nas comparações entre os estudos encontrados. Esses métodos levam em conta também desfechos com baixa incidência ou amostra populacional pequena, algo que também pode acontecer nos estudos, principalmente em grupo placebo e em estudos de fase II, respectivamente.

3.2.2. Análise de Sensibilidade

Recursos estatísticos de avaliação dos resultados das meta-análises foram lançados para qualificar a meta-análise. A heterogeneidade que avalia a variação de critérios comparáveis entre os estudos foi realizada através do teste estatístico I^2 ,

calculado automaticamente no *software review manager* utilizado para realização das meta-análises. Valores de I^2 menores que 25% correspondem a uma heterogeneidade baixa. Valores entre 25% e 50% indicam heterogeneidade moderada. A análise de sensibilidade que avalia o grau de confiabilidade dos resultados foi feita quando a heterogeneidade dos estudos se mostrou alta. Consideramos heterogeneidade alta, aquela que se apresentou valor de I^2 maior que 50%, conforme indicação da Colaboração Cochrane e corroborado por demais estudos estatísticos. Nestes casos, procedia-se com a retirada hipotética dos estudos da meta-análise para se avaliar qual estudo estava provocando desvio da homogeneidade da amostra. Encontrando-o, esse estudo era avaliado para se buscar as fontes que geraram diferenças entre as populações. Neste caso, o estudo que é fonte de heterogeneidade pode ser excluído da amostra .

Outras análises para se avaliar a robustez dos nossos resultados foi feita retirando-se hipoteticamente os estudos de maneira sequencial da meta-análise. Também foi realizada avaliação por outros métodos estatísticos para se observar a variabilidade dos resultados. Normalmente a robustez estatística dos resultados está associada diretamente ao tamanho da amostra, sendo assim, estudos com tamanho de amostras grandes normalmente geram meta-análises mais homogêneas, salvo em casos em que as diferenças metodológicas e/ou as características da população são marcadamente diferentes entre os estudos.

Para elaboração gráfica de alguns resultados, utilizamos o programa *Graph Pad Prism* versão 5.04 .

3.3. META-ANÁLISE DE COMPARAÇÕES INDIRETAS

Porque não há estudos suficientes que comparam medicamentos entre si, apenas contra placebo, faz-se necessário utilizar o recurso da comparação de múltiplos tratamentos. Com esta ferramenta podemos estabelecer comparações entre todas as terapias biológicas entre si, utilizando o comparador comum, placebo, para estabelecer a relação estatística necessária entre todos os elementos da nossa rede de evidências, assim chamada, comparação de múltiplos tratamentos ou *Mixed Treatment Comparison* (MTC).

3.3.1. Método Estatístico

Os resultados de eficácia e segurança são obtidos através de uma análise bayesiana ou probabilística. Sendo assim, estes resultados são probabilidades definidas. As análises foram realizadas por meio do software *Aggregate Data Drug Information System* (ADDIS) versão 1.6, onde foram inseridos as características e resultados dos ensaios clínicos incluídos na Revisão Sistemática, obtendo-se as relações indiretas entre os tratamentos como valores de Diferença de Média (MD) ou Razão de Chances (OR), com intervalo de credibilidade de 95% (ICr 95%). Através da MTC pôde-se estabelecer também um ranqueamento para cada desfecho entre os tratamentos avaliados, o que proporciona uma informação mais facilmente acessível sobre qual, dentre os medicamentos tem maior probabilidade de ser o melhor em relação à cada desfecho.

3.3.2. Análise de sensibilidade

A análise de sensibilidade é realizada através de um método chamado de *node splitting*. Esse método avalia a inconsistência gerada através da taxa de similaridade das análises das comparações diretas e indiretas. Em caso de alta inconsistência, os valores conseguidos são de baixa credibilidade. A homogeneidade é avaliada pelo método do I^2 nas meta-análises diretas e a consistência é fruto de um valor encontrado na comparação entre os resultados fornecidos entre as meta-análises diretas e indiretas do mesmo desfecho comparativo. Em caso de discrepância acentuada entre os valores diretos e indiretos comparáveis, diz-se que a MTC é inconsistente. Essas discrepâncias podem acontecer em caso de alta heterogeneidade entre os estudos primários, pequena robustez dos resultados das meta-análises diretas ou ainda devido ao acaso, que é uma particularidade do método estatístico.

4. RESULTADOS

4.1. DESCRIÇÕES DOS ESTUDOS ENCONTRADOS NA REVISÃO SISTEMÁTICA

Foram encontrados, através da estratégia de busca eletrônica nas diferentes bases de dados e por busca manual através de referências em estudos de revisão e estudos primários, 26.077 artigos, dentre os quais 14.514 eram repetidos. A triagem por título e *abstract* foi realizada com 6.163 artigos, sendo avaliados em duplicata por diferentes revisores. Como resultado desta primeira triagem, 224 artigos foram selecionados para leitura na íntegra e análise de qualidade. Após esta etapa, 91 artigos de 41 estudos clínicos foram eleitos para compor o nosso trabalho, conforme Figura 18. Estes artigos que fazem parte da Revisão Sistemática trazem, em algum momento, valores de desfechos de interesse para a avaliação, ainda que, eventualmente não sejam tratados como desfechos primários.

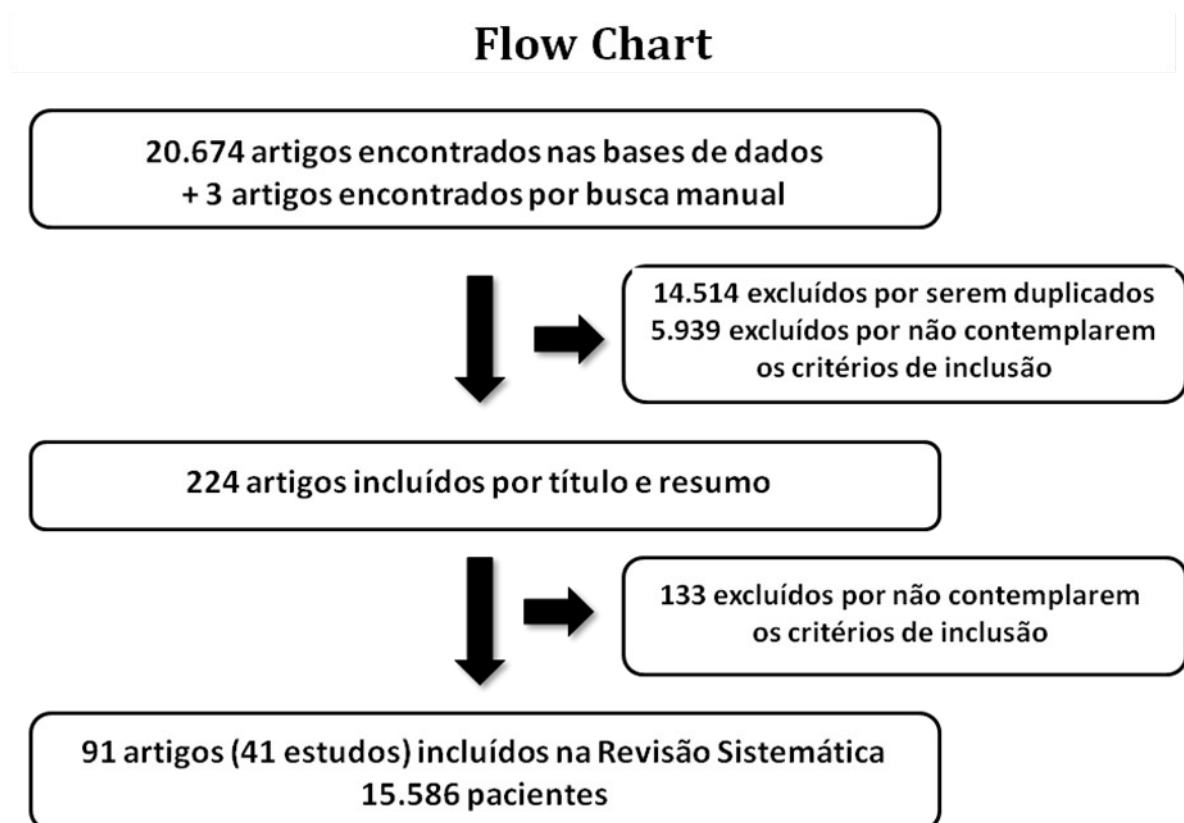


Figura 18: Descrição esquemática (flow chart) dos procedimentos para seleção dos artigos para a revisão sistemática e meta-análise.

Os estudos excluídos durante a triagem e seleção não eram ensaios randomizados ou não tratavam de pacientes com psoríase ou apresentavam critérios de inclusão não devidamente especificados. Em alguns casos, estudos

foram excluídos por critério de idioma ou por não apresentarem disponibilidade de obtenção na íntegra ao mesmo tempo em que houve impossibilidade de comunicação com o autor do estudo, conforme apêndice 01.

Um número maior de artigos foi encontrado para o fármaco infliximab, o qual é um biológico já aprovado no Brasil. Para os fármacos “anakinra”, “abatacept” e “rituximab” não foram encontrados ensaios clínicos que contemplassem os critérios de inclusão. O gráfico 01 demonstra a quantidade de artigos encontrados por fármaco.

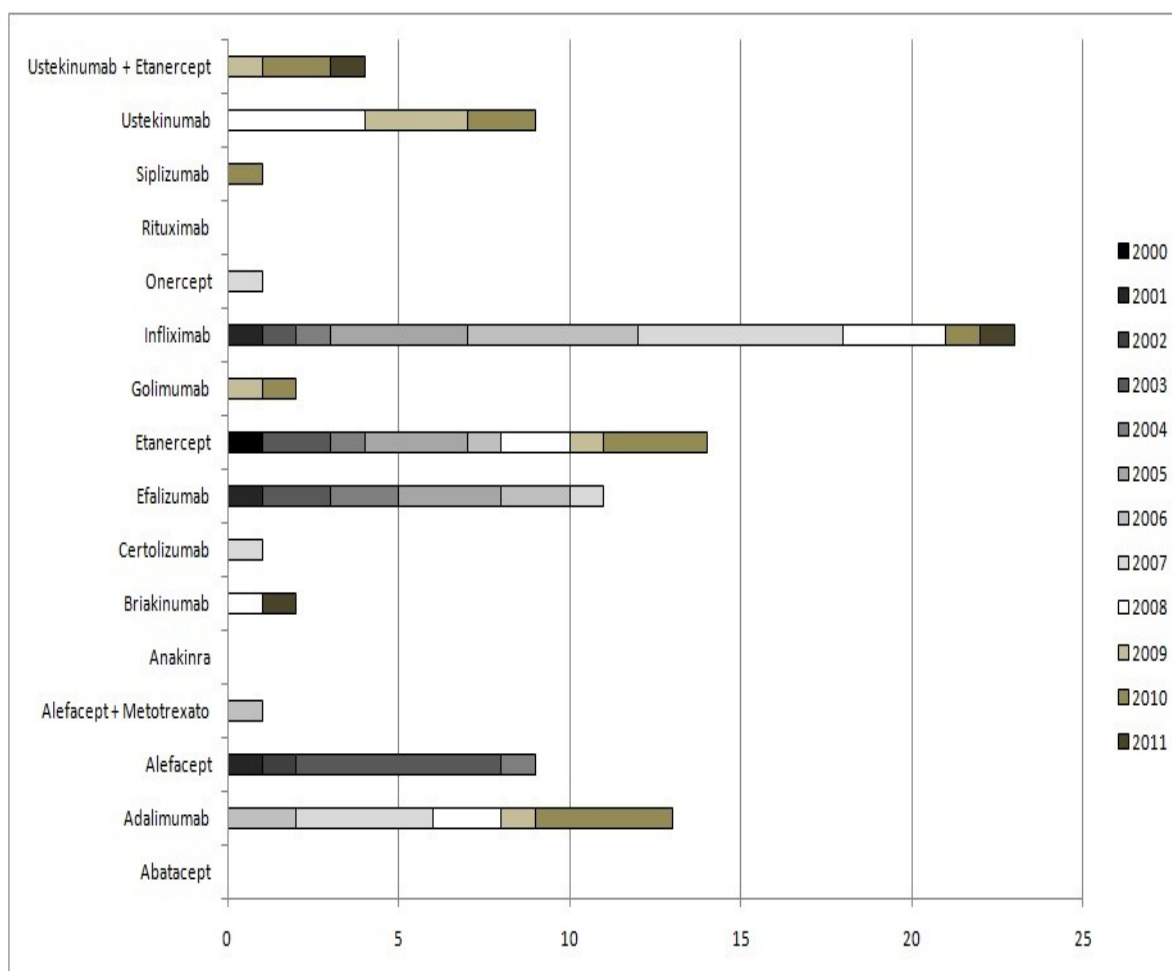


Gráfico 1: Número de artigos por medicamento, produzidos desde o ano 2000 até 2011. O eixo das abscissas representa o número de artigos publicados. No eixo das ordenadas constam os biológicos incluídos nas estratégias de busca realizadas. As cores das barras são referentes aos anos em que os estudos foram publicados.

Este gráfico demonstra que os estudos com biológicos em psoríase começaram a ser produzidos a partir do ano 2000. O maior número de artigos encontrados foi para os medicamentos anti-TNF α , mais especificamente o infliximab,

o etanercept e o adalimumab. Estes foram os primeiros medicamentos biológicos aprovados para psoríase. Também se verifica que, para alguns biológicos, não foram encontrados ensaios clínicos de fase II ou III, pois estes ainda estavam em fase de execução. É o caso do abatacept, anakinra e rituximab. Os biológicos com mais estudos são exatamente aqueles aprovados nos Estados Unidos e Europa para psoríase e/ou artrite psoriática. Alguns medicamentos apresentam apenas 1 estudo e, só poderão ser utilizados em comparações indiretas entre os medicamentos. É o caso do golimumab, certolizumab, ocercept e siplizumab. O briakinumab apresenta dois ensaios clínicos, porém apenas um deles pode ser utilizado na meta-análise, pois outro não apresentava dados suficientes para inclusão nas análises dos desfechos avaliados.

Os estudos forneceram, para os desfechos de eficácia e segurança, um número de pacientes “n” de 15.586 pacientes, sendo, portanto, uma amostra relevante para um estudo clínico dos nossos desfechos de interesse. O quadro 04 resume as características principais dos pacientes avaliados nos estudos clínicos incluídos.

Em relação ao componente demográfico, um maior número de homens foi encontrado (67,8%) e a idade média dos participantes é de 44,1 anos. A maioria dos pacientes era de raça branca. Apenas um estudo foi realizado com pacientes pediátricos. Apenas um estudo inserido na nossa meta-análise avaliou a eficácia e a segurança usando um comparador diferente do placebo, neste caso, usando metotrexato como comparador.

Quadro 04: Características dos Estudos Incluídos na Meta-análise

ESTUDO				PACIENTES								BIOLÓGICO
Estudo	Ano	Jadad	N	% sexo				Duração da condição	Peso (Média) kg	Idade (Média) Anos (DP)	Etnia*	Medicamento
				Masc	n	Fem	n					
Asahina/2010	2010	4	169	84,6	143	15,4	26	6 meses	70,1 ± 14,36	44,8	-	Adalimumab
CHAMPION	2007	5	271	65,6	178	34,4	93	17,96 anos		41.94	92%C	Adalimumab
Genovese/2007	2007	4	100	54	54	46	46	psoríase: 15,9 anos; PsA.:7,3 anos	90	49 ± 11,14	95,9% C	Adalimumab
Gordon/2006b	2006	4	148	67,2	99	32,8	49	19 anos	95,3	44	90,4% C	Adalimumab
REACH	2010	4	72	40,3	29	59,7	43	9,1 anos	89,3 kg	50.86	90,3% C	Adalimumab
REVEAL	2007	5	1212	66,2	802	33,8	410	18,19 anos s	92,89 kg	44.53	90,87% C	Adalimumab
Ellis/2001	2001	3	229	40,7	93	59,3	136	17,4 anos	96,7	45	49,8% C	Alefacept
Krueger/2002	2002	4	553	70	387	30	166	6 Meses	92	45,3	89,3% N	Alefacept
Ortonne/2003	2003	4	507	66	335	34	172	19,33 anos		45	90% C	Alefacept
Mease/2006	2006	4	180	45	81	55	99	5 anos	82,1kg	45.6	98% C	Alefacept + Metotrexato
Kimball/2008	2008	3	180	74,4	134	25,6	46	21 anos	94	46 ± 14,5	92% C	Briakinumab
Ortonne/2007	2007	3	176	69,9	123	31,1	55			43,4 year	-	Certolizumab
CLEAR	2004	4	793	67	531	33	262	19,8 anos	81,5 kg	45 years	-	Efalizumab
Gordon/2003 ^a	2003	4	556	69	384	31	172	19 anos		45	89% C	Efalizumab
Lebwohl/2003	2003	5	597	65	388	35	209	19 anos		46	-	Efalizumab
Leonardi/2005	2005	4	498	72,2	360	27,8	138	18,1		44	-	Efalizumab
Menter/2004	2004	4	1242	68,9	856	31,1	386	≥6 Meses		44,94	-	Efalizumab
Papp 2001	2001	3	145	69,7	101	30,3	44	19,93 anos	84,17	43	93,1%C	Efalizumab
Papp 2006	2006	4	686	64,5	442	35,5	244	18,14 anos		45,87	91,43%C	Efalizumab
Papp 2007	2007	4	107	51	55	49	52	PsA: 10 anos; Psoríase: 18,6 anos		49.7	-	Efalizumab
Gottlieb/2003	2003	4	112	62	69	38	43	-	91,3	47,3	91% C	Etanercept
Leonardi/2003	2003	3	672	41,3	278	58,7	394	18,7 anos		45 ± 0,9	86,7% C	Etanercept

Quadro 04: Características dos Estudos Incluídos na Meta-análise (continuação)

Estudo	Ano	Jadad	n	% sexo				Duração da condição	Peso (Média) kg	Idade (Média) Anos (DP)	Etnia	Medicamento
Mease/2000	2000	5	60	56,7	34	43,3	26	Psoríase: 18,25 anos; PsA: 9,25 anos	86,05 kg	44,75	86,67% C	Etanercept
Mease/2004	2004	4	205	50,9	104	49,1	101	PsA: 9,1anos ; Psoríase: 19,01 anos	-	47,75	90,73% C	Etanercept
Paller 2008	2008	4	211	51	108	49	103	-	59,8kg	13	75%C	Etanercept
Papp 2005	2005	5	583	66	385	34	198	19 anos	-	-	91%C	Etanercept
Siegfried 2010	2010	3	138	49	68	51	70	> 6 meses	57,6	13	78%C	Etanercept
Tyring 2006	2006	5	618	67,4	417	32,6	201	19,9 anos	91,8kg	45,63	89,2%C	Etanercept
Van der Kerkhof 2008	2008	4	142	59,2	84	40,8	58	18,65 anos	82 kg	45,15	-	Etanercept
Kavanaugh/2009	2009	4	405	60,3	244	39,7	161	-	-	46,9	97% C	Golimumab
Bissonnette/2011	2011	5	24	38	9	62	15	-	-	53,85 ± 13,55	100% C	Infliximab
Chaudari/2001	2001	4	33	69,7	23	30,3	10	-	89,3	43	-	Infliximab
EXPRESS I	2005	5	378	71	268	29	110	18.-7 anos	-	42,8	97,67%C	Infliximab
EXPRESS II	2007	5	835	66,3	554	33,7	281	27,54 anos	91,85kg	44,06	92,59%C	Infliximab
Gottlieb/2004	2004	5	249	70	174	30	75	17 anos	-	44	-	Infliximab
IMPACT I	2005	4	104	57,7	60	42,3	44	6 meses	-	45,45 ± 10,4	-	Infliximab
Torii 2010	2010	4	54	66,7	36	33,3	18	13,11 anos	68,92	46,63	100% A	Infliximab
IMPACT II	2005	4	200	61	122	39	78	≥ 6 meses	-	46,8	-	Infliximab
Gottlieb/2009	2009	5	146	56,2	82	43,8	64	5,6 anos	-	48,8	-	Ustekinumab
PHOENIX I	2008	5	766	69,3	531	30,7	235	19,89 anos	93,9 kg	45,26	-	Ustekinumab
PHOENIX II	2008	4	1230	68,3	840	31,7	390	20,13 anos	90,97 kg	46,23	-	Ustekinumab
TOTAL		4,4	15586	64,6	10065	35,4	5523			54,1		

Nota: A característica dos estudos é dada pelo nome do primeiro autor ou nome do estudo, ano de publicação e escore de qualidade Jadad. As características dos pacientes de cada estudo são dadas no quadro pelo número de pacientes em cada estudo, sexo, idade, etnia, e duração da condição clínica. A última linha apresenta a média de escore de qualidade, o número total de pacientes, a média e o número total de pacientes dividido por sexo e, por fim, a idade média dos pacientes avaliados nas meta-análises. A última coluna é referente ao biológico do qual o estudo trata, sempre comparado contra placebo nos ensaios clínicos.

* C = Caucasianos / N = Negros / A = Asiáticos

Alguns estudos contêm mais de um artigo, principalmente no caso de ensaios clínicos de fase III com grande número de pacientes. Todos os artigos incluídos forneceram dados de eficácia clínica ou de segurança. Todos os desfechos presentes em mais de um estudo do mesmo medicamento foram comparados nas meta-análise diretas, conforme Quadros 5, 6, e 7.

COMPARAÇÕES POSSÍVEIS	DESFECHOS (Variáveis categóricas)
Adalimumab vs. Placebo	PASI 75, PASI 90, PGA limpo ou quase limpo
Alefacept vs. Placebo	PASI 75, PASI 50, PGA limpo ou quase limpo
Efalizumab vs. Placebo	PASI 75, PASI 50, PASI 90, PGA excelente ou limpo, sPGA limpo ou quase limpo
Etanercept vs. Placebo	PASI 75, PASI 50, PASI 90, PGA limpo ou quase limpo, sPGA limpo ou quase limpo, ACR 20, PsARC
Infliximab vs. Placebo	PASI 75, PASI 50, PASI 90, PGA limpo ou quase limpo, ACR 20, ACR 50, ACR 70, PsARC
Ustekinumab vs. Placebo	PASI 75, PASI 50, PASI 90, PGA limpo ou quase limpo, PGA limpo, PGA marcado ou severo

Quadro 5: Comparações de desfechos de eficácia avaliados por meio de variáveis categóricas

Nota: O gráfico apresenta as comparações avaliadas nos estudos primários. Os desfechos aqui apresentados para cada medicamento correspondem a avaliação clínica realizada por meio de instrumentos específicos que geraram variáveis categóricas.

Os desfechos de eficácia avaliados como variáveis categóricas, ou seja, o número de pacientes que alcançou determinado valor de eficácia clínica em cada grupo são os mais comuns nos ensaios clínicos. Os instrumentos PASI, PGA, ACR e PsARC são os mais utilizados. Apenas os desfechos metanalisáveis são apresentados neste quadro, ou seja, apenas aqueles que forneceram valores em mais de um estudo para o mesmo medicamento.

COMPARAÇÕES POSSÍVEIS	DESFECHOS (Variáveis quantitativas)
Efalizumab vs. Placebo	PASI score (melhoria média), PASI (%) melhoria a partir do baseline
Etanercept vs. Placebo	PASI score (melhoria média)
Infliximab vs. Placebo	Melhoria no número de articulações inchadas, melhoria do número de articulações doloridas, avaliação global da doença pelo médico, melhoria do NAPSÍ
Ustekinumab vs. Placebo	PASI score (melhoria média)

Quadro 6: Comparações de desfechos de eficácia avaliados por meio de variáveis quantitativas

Nota: O gráfico apresenta as comparações avaliadas nos estudos primários. Os desfechos aqui apresentados para cada medicamento correspondem a avaliação clínica realizada por meio de instrumentos específicos que geraram variáveis quantitativas.

Os instrumentos PASI e PGA também são utilizados para as medidas de eficácia através de variáveis quantitativas contínuas, que utilizam uma escala de avaliação de melhoria clínica, entretanto são menos utilizados nos ensaios clínicos. Outros desfechos avaliando a forma artropática da doença são utilizados, porém com menor frequência entre os estudos.

COMPARAÇÕES POSSÍVEIS	DESFECHOS (Variáveis categóricas)
Adalimumab vs. Placebo	Dor de cabeça, Eventos adversos sérios, Eventos Adversos, Infecções, Infecções do trato respiratório superior, Náuse, Nasofaringite, Infecções sérias, Abandono devido a eventos adversos, Eventos adversos possivelmente relacionado ao tratamento, Evento adverso provavelmente não relacionado ao tratamento, Eventos adversos moderados, Dor no local da injeção .
Alefcept vs. Placebo	Dor de cabeça, Eventos adversos sérios, Infecções, Náusea, Faringite, Prurito, Injúria acidental, Rinite, Calafrios, Anticorpos para Alefacept.
Efalizumab vs. Placebo	Dor de cabeça, Eventos adversos sérios, Eventos adversos, Infecções, Náuse, faringite, Sinusite, Artralgia, Prurito, Injúria accidental, Abandono devido a evento adverso, Rinite, Astenia, Calafrios, Diarréia, Mialgia, Eventos adversos relacionado ao tratamento, Febre, tontura, Infecção não específica, Vômito, Resfriado, Dor generalizada, Anticorpo para efalizumab, Reações de hipersensibilidade.
Etanercept vs. Placebo	Dor de cabeça, Eventos adversos sérios, Infecção do trato respiratório superior, Nasofaringites, Reações no local da injeção, sinusite, Artralgia, Injúria acidental, Astenia, Fadiga, Hipertensão, Gripe, Equimose no local da injeção, rash, ferida no local da injeção

Quadro 7: Comparações de desfechos de segurança avaliados por meio de variáveis categóricas

COMPARAÇÕES POSSÍVEIS	DESFECHOS (Variáveis categóricas)
-----------------------	-----------------------------------

Infliximab vs. Placebo	Dor de cabeça, Eventos adversos sérios, Eventos adversos, Infecções, Faringite, Sinusite, Infecções sérias, Prurito, Abandono devido a eventos adversos, Psoríase, Dor, Anticorpo Antinuclear positivo, Anticorpo anti infliximab positivo.
Ustekinumab vs. Placebo	Dor de cabeça, Eventos adversos sérios, Eventos adversos, Infecções, Infecções do trato respiratório superior, Nasofaringite, Infecções sérias, Artralgia, Abandono devido a eventos adversos, Eventos cardiovasculares, Câncer cutâneo, Câncer não cutâneo.

Quadro 7: Comparações de desfechos de segurança avaliados por meio de variáveis categóricas. (continuação)

Nota: O gráfico apresenta as comparações avaliadas nos estudos primários. Os desfechos aqui apresentados para cada medicamento correspondem aos eventos adversos que aconteceram nos pacientes durante o período de estudo clínico em ambos os grupos de comparação.

O quadro 07 apresenta todos os eventos adversos que surgiram nos ensaios clínicos em até 24 semanas. A coluna de desfechos indica quais desfechos de segurança apareceram (em ambos os grupos de comparação). Como a quantidade de desfechos é bastante grande, optou-se por metanalisar apenas aqueles de maior importância para se determinar o perfil de segurança.

Os estudos de mesmo biológico apresentaram diferenças entre si com relação ao regime terapêutico aplicado nos ensaios clínicos, podendo variar a dose utilizada e o tempo de tratamento na fase controlada. O quadro 08 apresenta as diferenças de regimes terapêuticos entre os estudos incluídos na revisão sistemática.

Medicamento	Estudo	Informações
Adalimumab	Asahina 2010	80mg e posterior 40mg em semanas alternadas - 16 semanas
	CHAMPION	80mg e posterior 40mg em semanas alternadas - 16 semanas

	REVEAL	80mg e posterior 40mg em semanas alternadas - 16 semanas
	REACH	80mg e posterior 40mg em semanas alternadas - 16 semanas
	Gordon 2006b	40mg em semanas alternadas - 16 semanas
	Genovese	40mg em semanas alternadas - 16 semanas
Alefacept	Ellis 2001	0,075mg/kg/ semana (com peso médio dos pacientes 96,7kg, tendo média de dose de 7,25mg/ semana) - 12 semanas
	Krueger 2002	7,5mg/semana - 12 semanas
	Ortonne 2003	10mg/semana - 24 semanas
	Mease 2006a	15mg/semana
Efalizumab	CLEAR	1mg/kg/semana - 12 semanas
	Gordon 2003a	1mg/kg/semana - 12 semanas
	Lebwohl 2003	1mg/kg/semana - 12 semanas
	Leonardi 2005	1mg/kg/semana - 12 semanas
	Papp 2001	1mg/kg/semana - 12 semanas
	Papp 2006a	1mg/kg/semana - 12 semanas
	Papp 2007	1mg/kg/semana - 12 semanas
	Menter 2004	1mg/kg/semana - 12 semanas
Etanercept	Gottlieb 2003	25mg duas vezes por semana - 24 semanas
	Leonardi 2003	25mg por semana, 25mg duas vezes por semana, 50mg duas vezes por semana - 12 semanas
	Mease 2000	25mg duas vezes por semana - 12 semanas
	Mease 2004	25mg duas vezes por semana - 12 semanas
	Paller 2008	0,8mg/kg/semana - 12 semanas
	Papp 2005	25mg duas vezes por semana, 50mg duas vezes por semana - 12 semanas
	Siegfried 2010	50mg semanalmente - 12 semanas
	Tyring 2006	50mg duas vezes por semana - 12 semanas
	van de Kerkhof 2008	50mg semanalmente - 12 semanas
Infliximab	Bissonnette 2011	5mg/kg/semana - 14 semanas
	Chaudhari 2001	5mg/kg/semana - 6 semanas
	EXPRESS I	5mg/kg/semana - 10 semanas
	EXPRESS II	3mg/kg/semana, 5mg/kg/semana- 10 semanas
	Gottlieb 2004	3mg/kg/semana, 5mg/kg/semana - 10 semanas
	IMPACT I	5mg/kg/semana - 16 semanas
	IMPACT II	3mg/kg/semana, 5mg/kg/semana- 10 semanas
	Torii 2010	5mg/kg/semana - 10 semanas
Ustekinumab	Gottlieb 2009	90mg semana 0, 4 e a cada 12 semanas
	PHOENIX I	45mg, 90mg semana 0, 4 e a cada 12 semanas
	PHOENIX II	45mg, 90mg semana 0, 4 e a cada 12 semanas
Briakinumab	Kimball 2008	200mg em semanas alternadas - 12 semanas
Certolizumab	Ortonne 2007	200mg em semanas alternadas - 12 semanas
Golimumab	Kavanaugh 2009	50mg em semanas alternadas - 16 semanas

QUADRO 08: Regime de doses tempo de avaliação na fase controlada dos estudos incluídos na revisão sistemática

4.1.2. Avaliação de risco de viés

A avaliação do risco de viés dos estudos é apresentada através do gráfico 02, de risco de viés proveniente da ferramenta de avaliação da colaboração Cochrane.

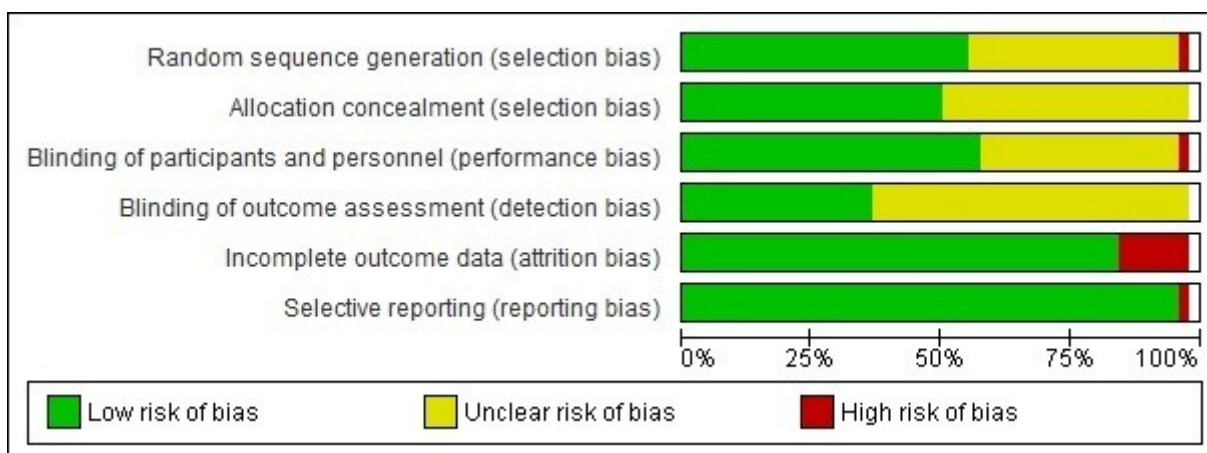


Gráfico 2: Gráfico de risco de viés: Julgamento dos autores sobre cada item de risco de viés apresentados como porcentagem através de todos os estudos incluídos

Verifica-se através da avaliação do gráfico que uma proporção considerável de estudos não forneceu claramente informações sobre método de randomização e cegamento dos pacientes, por isso uma grande parte dos estudos teve valores de risco não claros. Vale lembrar que mesmas variáveis também influenciaram os resultados obtidos na ferramenta de avaliação de qualidade dos artigos com o instrumento de JADAD. Atenta-se para o domínio referente ao reporte incompleto de dados de desfechos, que foi onde um maior número de estudos apresentou risco de viés considerado alto.

4.1.3. Avaliação da Qualidade Metodológica

A ferramenta de Jadad fornece um escore de 0 a 5. Considera-se que o ensaio clínico é de qualidade a partir de um escore de 3. A média dos valores de Jadad nos nossos estudos incluídos foi de 4,4. Nenhum dos estudos apresentou valor menor que 3, o que significa que, a partir da avaliação de qualidade realizada pelo instrumento de Jadad, os estudos incluídos na Revisão Sistemática são considerados de qualidade.

4.2. META-ANÁLISES DE COMPARAÇÕES DIRETAS

As meta-análises diretas foram realizadas a partir dos valores encontrados em estudos primários que comparavam a mesma tecnologia contra placebo.

4.2.1. Meta-análises de Eficácia

Nas meta-análises de eficácia, os diferentes estudos eventualmente traziam regimes de dose diferentes, que foram avaliados em subgrupos. Também há diferenças entre o tempo de avaliação dos pacientes na fase controlada, pois a maioria dos estudos mantinha o controle e avaliavam os pacientes após 12 ou 16 semanas, outros (raros) avaliavam em apenas 6 semanas ou em até 24 semanas. Procurou-se utilizar regimes terapêuticos e de doses o mais próximo possível para realizar as comparações. Logo, nas meta-análises, teve-se a preocupação de comparar eficácia entre medicamento e placebo e não de comparar eficácia entre diferentes dosagens do mesmo biológico.

4.2.1.1. *Psoriasis Area and Severity Index* – 50 (PASI-50)

O desfecho clínico PASI 50 é um desfecho dicotômico que avalia quantos pacientes alcançaram uma melhora de 50% no seu *score* PASI, em até 24 semanas. Para este desfecho, medicamentos com menor eficácia podem apresentar resultados relevantes, principalmente quando o comparador é o placebo. Em casos de estudos que comparam medicamentos entre si, o impacto deste desfecho deve ser menor. A tabela 01 apresenta os dados das meta-análises dos biológicos para o desfecho PASI-50.

TABELA 01: Desfecho PASI-50 para Biológicos VS Placebo

Biológico Avaliado	N de estudos	n total	% eficácia intervenção	% eficácia controle	Risk Ratio (95% IC)	Valor de p	I ² (%)
ALEFACEPT	4	1193	52	18	1,83 (1,46 – 2,28)	<0,00001*	42
EFALIZUMAB	5	2721	55	14	3,83	<0,0001*	0

ETANERCEPT	10	3045	61	13	(3,27 – 4,49) 4,55	<0,00001*	72
INFLIXIMAB	4	878	89	13	(3,50 – 5,93) 6,25	<0,00001*	67
USTEKINUMAB	2	1276	86	10	(3,68 – 10,61) 8,52	<0,00001*	0
					(7,24 – 10,20)		

NOTA: *p < 0,05 = valor estatisticamente significativo.

Os medicamentos infliximab e ustekinumab apresentaram as maiores medidas de efeito para o desfecho PASI 50 quando comparados com placebo em suas meta-análises. O medicamento alefacept apresentou novamente a menor medida de efeito. Para todos os medicamentos o valor foi estatisticamente significativo na comparação com placebo para o desfecho PASI 50, conforme se verifica no gráfico 03, abaixo.

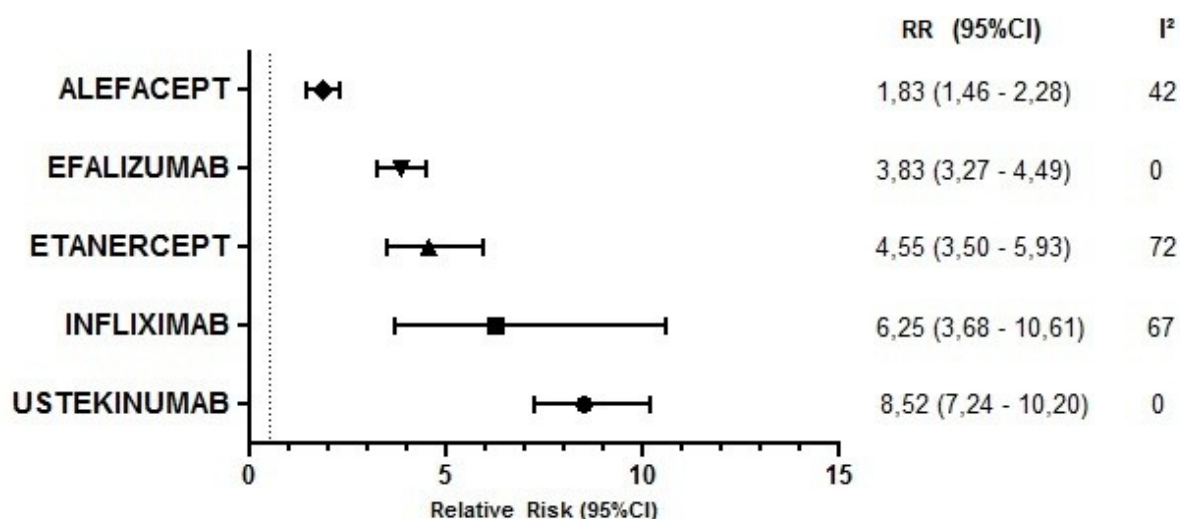


GRÁFICO 03: Meta-análises de biológicos vs. placebo para o desfecho PASI 50 em até 24 semanas de tratamento

Em nenhuma das meta-análises a linha correspondente ao intervalo de confiança tocou a linha da nulidade, demonstrando graficamente a significância estatística dos resultados em cada medicamento comparado com placebo. O medicamento ustekinumab demonstrou boa resposta em comparação com placebo, com intervalo de confiança relativamente pequeno quando comparado com o resultado de intervalo de confiança do Infliximab.

4.2.1.1.1. Análise de sensibilidade das meta-análises de eficácia PASI-50 com $I^2 > 50\%$

As meta-análises dos medicamentos etanercept ($I^2 = 72\%$) e infliximab ($I^2 = 67\%$) foram consideradas de alta heterogeneidade.

Em relação ao etanercept, um número bastante grande de estudos apresentou resultados relativamente discrepantes de medida de efeito. Ao se realizar a retirada hipotética de estudos verificou-se que, retirando-se apenas um estudo, qualquer que fosse, o resultado global continuava heterogêneo. Neste caso procedeu-se com a retirada de mais de um estudo para se chegar a um resultado mais homogêneo. Os estudos Paller-2008, Mease-2004 e Leonardi-2003 foram identificados como os principais responsáveis pela heterogeneidade da meta-análise. A primeira justificativa referente ao fato desses estudos prejudicarem a homogeneidade da amostra é que eles são os menores estudos (com menos pacientes) dentre os incluídos, apresentando, portanto, resultados considerados estatisticamente menos robustos. O estudo Paller-2008 possui a característica peculiar de ser o único estudo realizado em crianças e adolescentes. O estudo Mease-2004 é um estudo que avalia pacientes com a forma clínica de artrite psoriática, por isso os desfechos referentes à melhoria da condição cutânea são conseguidos de *baselines* mais heterogêneos, já que a principal preocupação é avaliar os desfechos clínicos articulares. O estudo Leonardi-2003, em 2 dos 3 regimes de doses avaliadas (25mg duas vezes por semana e 25mg uma vez por semana) mostrou baixa eficácia se comparado com a dosagem de 50mg por semana, ou se comparado com resultados de outros estudos com mesma dosagem, por isso todos os resultados oferecidos pelo estudo de Leonardi-2003 da meta-análise do desfecho PASI-50 foram retirados. Com a retirada dos estudos que causavam heterogeneidade na meta-análise, o valor de I^2 foi a 0%, resultando em uma meta-análise homogênea com 5 estudos. O resultado global da meta-análise do etanercept aumentou depois da análise de sensibilidade, passando de um valor médio de risco relativo de 4,55 para 6,23, com intervalo de confiança de 5,11 a 7,60. Os gráficos referentes aos resultados de análise de sensibilidade se encontram no apêndice 04 deste trabalho.

Para o medicamento infliximab, o estudo de Gottlieb-2004, nas duas doses apresentadas na meta-análise, se mostrou como a principal fonte de

heterogeneidade. Além de ser o menor estudo da Revisão Sistemática, este se mostrou preocupado em avaliar a eficácia na fase de indução da terapia com o infliximab. Um número maior de pacientes dos grupos intervenção (3 e 5mg/kg/semana) haviam utilizado, antes do estudo, tratamentos biológicos, fototerápicos, sistêmicos e tópicos, em comparação com o placebo. Após a retirada desse estudo, o valor de I^2 se reduziu a 0%. O resultado global da meta-análise do infliximab aumentou com a retirada do estudo responsável pela heterogeneidade, apresentando um valor de risco relativo [IC95%] de 10,07 (6,18 – 16,39).

Os valores das meta-análises tanto do etanercept, quanto do infliximab continuaram estatisticamente significativas com relação à superioridade ao placebo para o desfecho PASI-50.

4.2.1.2. *Psoriasis Area and Severity Index – 75 (PASI-75)*

O principal desfecho de eficácia utilizado nos ensaios clínicos é o PASI-75, que corresponde ao número de pacientes, em cada grupo, que alcançou melhoria de 75% no seu *score* PASI ao final da fase controlada. A tabela 02 traz os valores de efeito encontrados na meta-análise em forma de Risco Relativo (ou *Risk Ratio*, do inglês), também informa dados de heterogeneidade, fornecido através do valor de I^2 , número de estudos e de pacientes por medicamento, além de valores de porcentagem de eficácia da intervenção e do controle.

Tabela 02: Desfecho PASI-75 para Biológicos VS Placebo

Biológico Avaliado	N de estudos	n total	% eficácia intervenção	% eficácia controle	Risk Ratio (95% IC)	Valor de p	I^2 (%)
ADALIMUMAB	4	1560	70	7,3	8,61 (4,46 – 19,59)	<0,00001*	66
ALEFACEPT	4	1193	27	11	2,25 (1,33 – 3,81)	0,0008*	70
EFALIZUMAB	5	2721	28	4	7,57 (5,41 – 10,61)	<0,00001*	1
ETANERCEPT	11	3086	40	4	8,37 (6,22 – 11,27)	<0,00001*	26
INFLIXIMAB	10	2058	75	3	17,36 (9,58 – 31,44)	<0,00001*	51
USTEKINUMAB	5	2796	69	4	18,87 (14,34 – 24,83)	<0,00001*	0

NOTA: *p < 0,05 = valor estatisticamente significativo.

O biológico com maior número de estudos trazendo desfecho PASI-75 é o etanercept, com um total de mais de 3 mil pacientes avaliados. Para todos os medicamentos, os valores de efeito se mostraram robustos, fato justificado pelo grande número amostral de PASI-75 presente na meta-análise. Dentre os biológicos, aquele que apresentou o maior valor de efeito (Risco Relativo) foi o ustekinumab. Todas as tecnologias avaliadas foram significativamente superiores ao placebo para o desfecho PASI-75, conforme gráfico 04.

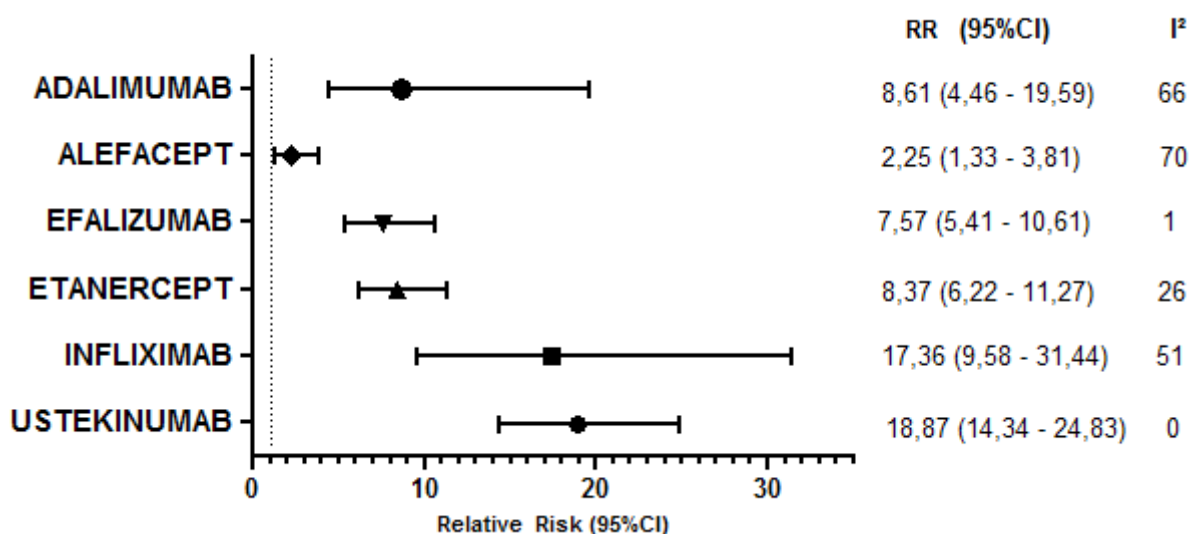


Gráfico 04: Meta-análises de biológicos vs placebo para o desfecho PASI-75 em até 24 semanas de tratamento.

Nota: Cada valor é referente ao resultado global de uma meta-análise. Os pontos centrais de cada meta-análise corresponde ao valor médio de Risco Relativo, enquanto que as linhas horizontais correspondem aos valores de intervalo de confiança para cada resultado. A linha pontilhada representa a linha da nulidade, que nos dá idéia da significância estatística dos resultados. Se os intervalos de confiança cruzarem a linha da nulidade, os valores são considerados não significativos estatisticamente ($P \geq 0,05$)

A partir do gráfico das meta-análises dos vários biológicos *versus* placebo, pode-se verificar a variabilidade de padrão de respostas dos diferentes tratamentos contra placebo. Também se pode verificar graficamente que todos os tratamentos foram superiores ao placebo, já que as linhas horizontais não cruzaram a linha da nulidade.

4.2.1.2.1. *Análise de Sensibilidade das meta-análises de eficácia PASI-75 com $I^2 > 50\%$*

Os valores de heterogeneidade foram considerados altos para as meta-análises do adalimumab, do alefacept e do infliximab, que apresentaram valores de I^2 maior que 50%. Para essas meta-análises a análise de sensibilidade foi realizada, variando-se as metodologias estatísticas empregadas e fazendo retirada hipotética dos artigos para descobrir as fontes de heterogeneidade.

Em relação ao adalimumab ($I^2 = 66\%$), quando se variava o método estatístico de tratamento dos resultados de Risco Relativo (RR) para Razão de Chance (OR), o valor de I^2 se tornava nulo ($I^2=0$). Isto se dá, provavelmente, porque em resultados de valores mais frequentes, ou menos raros, o OR tende a superestimar a medida de efeito e relevar as diferenças entre os estudos. Mantendo-se, por isso, o tratamento estatístico de Risco Relativo e fazendo-se a retirada do estudo CHAMPION, o valor de I^2 igualmente decai a zero. O estudo CHAMPION realizou seus testes com três grupos: adalimumab, metotrexato e placebo. Notou-se que no grupo de pacientes que recebiam adalimumab, o número de indivíduos com psoríase considerada muito grave é quase o dobro daqueles pacientes nos outros grupos (placebo e metotrexato). Essa pode, talvez, ser a explicação da heterogeneidade provocada pelo estudo CHAMPION, pois pacientes mais graves normalmente têm maior resistência em relação a resposta aos tratamentos. Essa é inclusive uma das características de pacientes que apresentam formas graves da doença. Quando da retirada do estudo CHAMPION, o novo valor de Risco Relativo é de 11,23 (7,92 – 15,92), permanecendo sua significância estatística.

Em relação ao alefacept ($I^2 = 70\%$), descobriu-se como fonte de heterogeneidade o estudo de Mease (2006), que, quando retirado da meta-análise, esta demonstra um valor de $I^2=0\%$. O estudo Mease-2006 utiliza em ambos os grupos avaliados (biólogo e placebo) o medicamento metotrexato administrado concomitantemente. Essa provavelmente é a causa da heterogeneidade provocada pelo estudo e do aumento do valor de efeito diante da sua retirada.

Em relação ao infliximab ($I^2 = 51\%$), os dois estudos de Chaudari (2001) parecem ser a fonte da heterogeneidade. Quando se retira o primeiro, o valor de I^2 vai a 26% (que é um valor considerado baixo) e quando se faz a retirada do segundo

estudo do mesmo autor, o valor de I^2 cai a zero. Isso se deve provavelmente ao fato desses estudos avaliarem os pacientes somente nas primeiras seis semanas de tratamento, o que pode ser considerado pouco tempo, em relação aos demais estudos. Após a retirada dos dois estudos que influenciavam na heterogeneidade da meta-análise o valor de efeito aumentou consideravelmente (com risco relativo [IC95%] de 25,57 e 16,41 – 39,85, respectivamente), o que era de se esperar, já que em apenas 6 semanas o efeito deste biológico é menos pronunciado.

Em todos os casos onde houve alta heterogeneidade nas meta-análises a retirada hipotética de estudos acabou encontrando as fontes dessa heterogeneidade, apesar disso, não se produziram mudanças na significância estatística das medidas de efeito encontradas anteriormente à análise de sensibilidade.

4.2.1.3. *Psoriasis Area and Severity Index* – 90 (PASI-90)

O PASI 90 é desfecho mais raro, já que o paciente precisa responder muito bem ao tratamento para que se consiga alcançar esse valor de melhora clínica. Apesar de não ser o desfecho principal, serve para avaliar o quanto os medicamentos conseguem se aproximar com relação à produção de resposta de remissão quase total da doença. Medicamento de pequena eficácia não apresentam resultados relevantes para este desfecho. A tabela 03 mostra as especificações da meta-análise de cada medicamento para o desfecho PASI – 90.

TABELA 03: Desfecho PASI-90 para Biológicos VS Placebo

Biológico Avaliado	N de estudos	n total	% eficácia intervenção	% eficácia controle	Risk Ratio (95% IC)	Valor de p	I^2 (%)
ADALIMUMAB	2	1291	45	2	23,5 (11,79 – 45,03)	<0,00001*	0
EFALIZUMAB	3	1242	6	1	8,45 (3,06 – 23,32)	<0,0001*	0
ETANERCEPT	9	2843	17	1	9,91 (5,27 – 18,62)	<0,00001*	39
INFLIXIMAB	6	1921	48	1	48,89 (21,24 – 112,51)	<0,00001*	0
USTEKINUMAB	5	2770	43	1	27,53 (13,87 – 54,67)	<0,00001*	52

NOTA: *p < 0,05 = valor estatisticamente significativo.

Os medicamentos anti-interleucinas adalimumab, infliximab e ustekinumab produziram resposta de PASI 90 em mais de 40% dos pacientes. A maior medida de efeito conseguida foi novamente para o medicamento infliximab, com Risco Relativo [IC95%] de 48,89 (21,24 – 112,51), ainda que, apresentando um intervalo de confiança longo, conforme Gráfico 05.

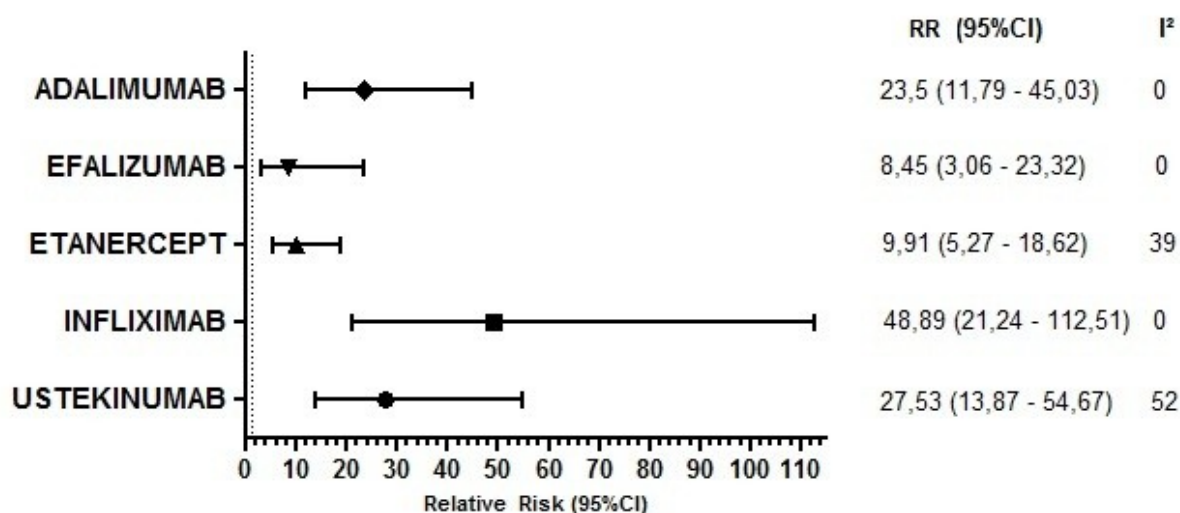


Gráfico 05: Meta-análises de biológicos vs placebo para o desfecho PASI – 90 em até 24 semanas de tratamento.

Todos os medicamentos tiveram valores significativamente superiores ao placebo com valores de $p < 0,05$. O medicamento com a menor medida de efeito contra o placebo foi o efalizumab com Risco Relativo [IC95%] de 8,45 (3,06 – 23,32), porém, ainda assim considerado superior ao placebo na meta-análise, com resultados estatisticamente significativos favorecendo o tratamento.

4.2.1.3.1. Análise de sensibilidade das meta-análises de eficácia PASI-90 com $I^2 > 50\%$

A única meta-análise que apresentou heterogeneidade considerada alta foi a do biológico ustekinumab ($I^2 = 52\%$). Através da análise de sensibilidade pudemos identificar como fonte da heterogeneidade da meta-análise o estudo de Gottlieb (2009). Isso se deve, principalmente porque este estudo tem como foco principal a apresentação clínica de artrite psoriática, portanto o *baseline* dos pacientes com psoríase de pele variava bastante em relação aos demais estudos. Após a retirada do estudo referido, o novo valor de I^2 passou a ser de 45%, considerado aceitável.

para a meta-análise. Após a retirada do estudo que provocava a heterogeneidade a medida global de efeito resultante da meta-análise aumentou de 23,53 [IC95%] (13,87 – 54,67) para 32,87 [IC95%] (16,77 – 64,44). Observa-se que os valores continuam sendo estatisticamente significativos, favorecendo o biológico para o desfecho PASI-90.

4.2.1.4. Physician's Global Assessment (PGA)

O desfecho clínico PGA é secundário nos ensaios clínicos, porém tem grande valor para a prática clínica e frequentemente é relatado durante os estudos que avaliam a psoríase na forma clínica de placas ou psoríase vulgar. Apresenta-se aqui o resultado do desfecho PGA "*Cleared or almost Cleared*", limpo ou quase limpo, que se refere à porcentagem de pacientes com psoríase "limpa ou quase limpa" que significa atingir um valor de PGA de 1 ou próximo de 1. A tabela 04 traz valores de número de estudos, de pacientes, porcentagem de eficácia, medidas de efeito e heterogeneidade em cada meta-análise de cada medicamento.

Tabela 04: Desfecho PGA Cleared or Almost Cleared para Biológicos VS Placebo

Biológico Avaliado	N de Estudos ou sub-grupos	n total	% eficácia intervenção	% eficácia controle	Risk Ratio (95% IC)	Valor de p	I ² (%)
ADALIMUMAB	2	151	52	8	6,66 (3,01 – 14,78)	<0,00001*	0
ALEFACEPT	3	1079	23	9	2,39 (1,17 – 4,87)	0,02*	70
EFALIZUMAB	3	1681	31	4	7,30 (5,00 – 10,67)	<0,00001*	0
ETANERCEPT	2	350	47	11	4,78 (2,34 – 9,78)	<0,00001*	26
INFLIXIMAB	5	1712	77	3	21,88 (7,74 – 61,84)	<0,00001*	79
USTEKINUMAB	2	1325	69	4	15,34 (10,78 – 21,84)	<0,00001*	0

NOTA: *p < 0,05 = valor estatisticamente significativo.

Os valores da tabela 04 mostram que o infliximab é o biológico com a maior medida de efeito para PGA *Cleared or Almost Cleared*. O alefacept é o biológico com menor medida de efeito para o desfecho abordado. Todos os medicamentos foram significativamente mais eficazes que o placebo nas meta-análises, para este desfecho, conforme Gráfico 06.

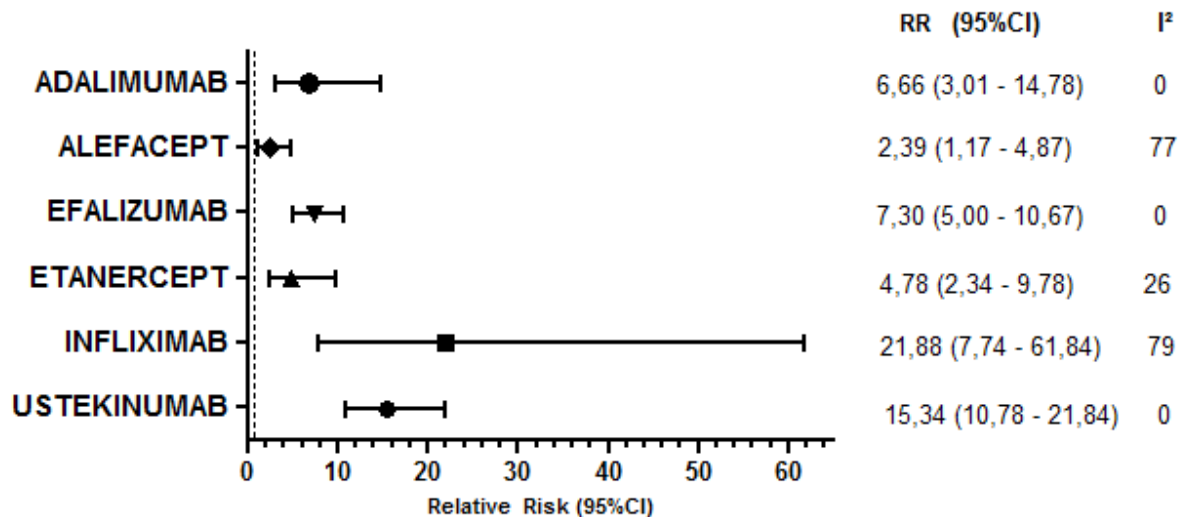


GRÁFICO 06: Meta-análises de biológicos vs placebo para o desfecho PGA *Cleared of Almost Cleared* em até 24 semanas de tratamento.

Observa-se pelo gráfico 06 que o infliximab, apesar de ter a maior medida de efeito entre as meta-análises, foi o que teve maior intervalo de confiança (IC95% 7,74 – 61,84). O intervalo de confiança da meta-análise do alefacept se aproxima muito da linha da nulidade, porém não cruza, os valores do intervalo não são menores ou igual a 1. Tanto o infliximab quanto o alefacept foram os medicamentos que apresentaram heterogeneidade considerada alta ($I^2 = 77$ e 79 , respectivamente).

4.2.1.4.1. Análise de Sensibilidade das meta-análises de eficácia PGA *Cleared or Almost Cleared* com $I^2 > 50\%$

Duas meta-análises apresentaram valores I^2 acima de 50%. Para cada uma delas foi realizada a análise de sensibilidade, que permitiu descobrir a fonte da heterogeneidade entre os estudos.

Para o alefacept, o mesmo estudo responsável pela heterogeneidade do desfecho PASI-75 influenciou também neste desfecho. No estudo de Mease (2006) os pacientes, tanto do grupo placebo quanto do grupo intervenção recebiam metotrexato. Retirando-se da meta-análise este estudo, o valor de I^2 vai a 0. Após a retirada do estudo Mease-2006, o valor de efeito global da meta-análise, agora resultante da soma de efeito de dois estudos, é maior, com risco relativo de 3,39 [IC95] (2,18 – 5,28).

Para o infliximab o estudo relacionado com a alta heterogeneidade foi o estudo de Gottlieb-2004, no qual pacientes nos Estados Unidos participaram do ensaio clínico com três grupos: 3mg/kg e 5mg/kg de infliximab e outro grupo tratado com placebo. A diferença deste estudo que justifica a falta de homogeneidade da metanálise é a baixa quantidade de pacientes em cada braço. Ao se retirar esse estudo, tanto o grupo de 3 como o de 5mg/kg, os valores de I^2 se tornam igual a 32%, um valor de heterogeneidade considerado baixo. Após a retirada do estudo de Gottlieb-2004, os valores efeito para o desfecho PGA aumentaram, com valor de risco relativo de 45,54 [IC95] 18,60 – 111,49. O infliximab continua sendo, portanto o biológico que apresentou a maior medida de efeito para o desfecho PGA *Cleared or Almost Cleared* dentre os biológicos comparados com placebo nas meta-análises.

Depois das análises de sensibilidade atribuídas às meta-análises dos medicamentos alefacept e infliximab, os valores de significância estatística não se alteraram e ambos continuam sendo estatisticamente superiores ao placebo para este desfecho de PGA.

4.2.1.5. American College of Rheumatology 20 (ACR 20)

O ACR 20 é um desfecho dicotômico que avalia evolução clínica das lesões articulares nas doenças que atingem esses componentes. Neste caso o ACR foi utilizado, especificamente, para avaliar o impacto das terapias na melhoria da forma clínica de artrite psoriática. O ACR é o desfecho primário nos estudos que avaliam a terapêutica na psoríase que acomete as articulações.

A tabela 05 traz o resultado das meta-análises, por medicamentos, que agrupam estudos que avaliavam este critério.

TABELA 05: Desfecho ACR 20 para Biológicos VS Placebo

Biológico Avaliado	N de Estudos ou sub-grupos	n total	% eficácia intervenção	% eficácia controle	Risk Ratio (95% IC)	Valor de P	I ² (%)
ETANERCEPT	2	265	63	15	4,15 (2,71 – 6,36)	<0,00001*	0
INFLIXIMAB	2	304	61	14	4,48 (2,49 – 8,08)	0,00001*	38

NOTA: *p < 0,05 = valor estatisticamente significativo.

Apenas dois medicamentos tiveram mais de um estudo avaliando ACR 20 e, portanto, permitindo a realização da meta-análise. Ambos as meta-análises mostram que os biológicos avaliados são significativamente superiores ao placebo para o desfecho ACR 20, conforme Gráfico 07.

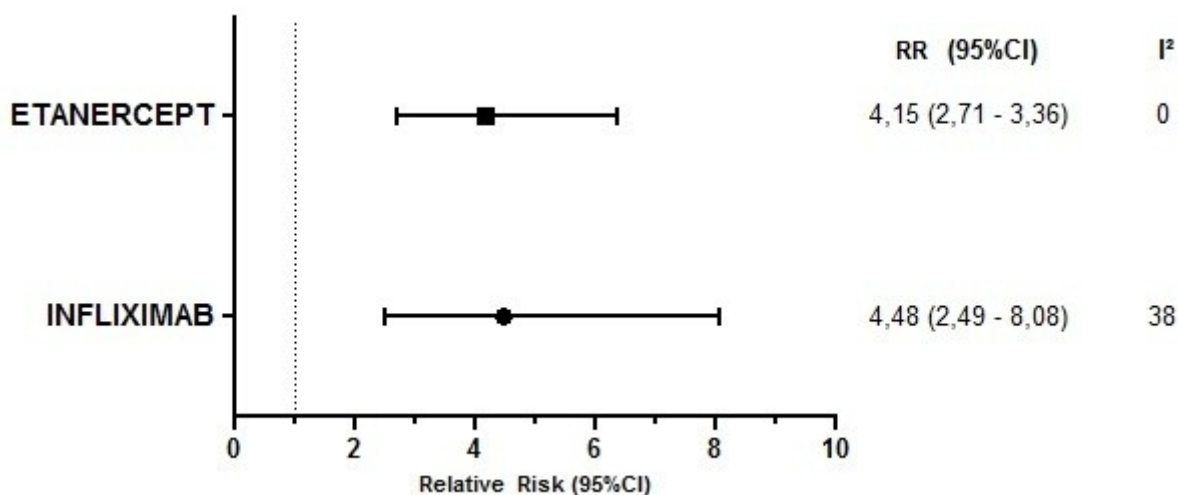


Gráfico 07: Meta-análises de biológicos vs placebo para o desfecho ACR 20 em até 16 semanas de tratamento.

O gráfico demonstra que nenhum dos resultados de intervalo de confiança cruzou a linha da nulidade, sendo, portanto estatisticamente significativa a diferença entre os biológicos avaliados e placebo para o desfecho ACR 20.

Nenhuma das meta-análises apresentou valores de I² maiores que 50%, sendo, portanto, homogêneas e não necessitando de análises de sensibilidade para melhorar a credibilidade dos resultados.

4.2.1.6. *Psoriatic Arthritis Response Criteria* – (PsARC)

O desfecho PsARC é uma ferramenta para avaliar eficácia terapêutica também na forma clínica artropática da psoríase. Trata-se de um desfecho dicotômico que leva em consideração o número de pacientes que alcançou parâmetros específicos durante o tratamento. Para alcançar esse desfecho o paciente não deve ter qualquer piora no quadro de inchaço articular ou número de articulações comprometidas, melhoria na contagem de inchaço de pelo menos 30%, melhora global relatada pelo paciente segundo escala específica, ou melhora avaliada pelo clínico seguindo a mesma escala.

A tabela 06 apresenta as características e os resultados das meta-análises dos medicamentos para o referido desfecho clínico.

Tabela 06: Desfecho PsARC para Biológicos VS Placebo

Biológico Avaliado	N de Estudos ou sub-grupos	n total	% eficácia intervenção	% eficácia controle	Risk Ratio (95% IC)	Valor de P	I ² (%)
ETANERCEPT	2	265	76	30	2,68 (1,78 – 4,04)	<0,00001*	34
INFLIXIMAB	2	304	76	25	3,03 (2,27 – 4,04)	0,00001*	0

NOTA: *p < 0,05 = valor estatisticamente significativo.

Os biológicos que avaliam o desfecho PsARC demonstraram resultados estatisticamente significativos em relação ao placebo, ambos com resultados superiores para o referido desfecho. Ambos os medicamentos apresentaram apenas dois subgrupos de estudos que avaliaram o defechos PsARC e os resultados contra placebo mostraram-se semelhantes, conforme Gráfico 08.

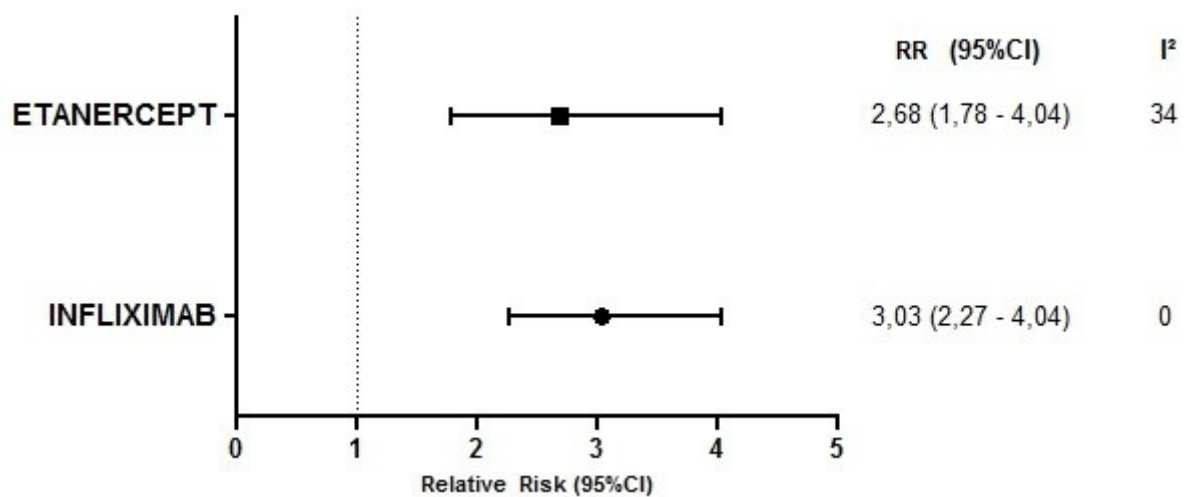


Gráfico 08: Meta-análises de biológicos vs placebo para o desfecho PsARC em até 16 semanas de tratamento.

Nenhuma das medidas de efeito da meta-análise cruza a linha da nulidade, demonstrando que os efeitos possuem significância estatística. A meta-análise do etanercept apresenta um intervalo de confiança discretamente superior ao da meta-análise do infliximab, com limites superiores idênticos.

Nenhuma das meta-análises avaliando o desfecho PsARC apresentou valores de I^2 que indicassem alta heterogeneidade entre os estudos, portanto não se fez necessária a análise de sensibilidade para este desfecho.

4.2.1.7. *Psoriasis Area and Severity Index (PASI)* – Melhoria média

Este é um desfecho contínuo que avalia a melhoria da condição PASI nos pacientes usando a média para agrupar os resultados. A média da melhoria da condição clínica avaliada pelo instrumento PASI fornece uma ideia da eficácia em todos os pacientes, inclusive aqueles que não alcançaram PASI 50, 75 ou 90. Para este resultado o único medicamento que forneceu dados suficientes para a realização da meta-análise foi o ustekinumab, conforme Gráfico 09.

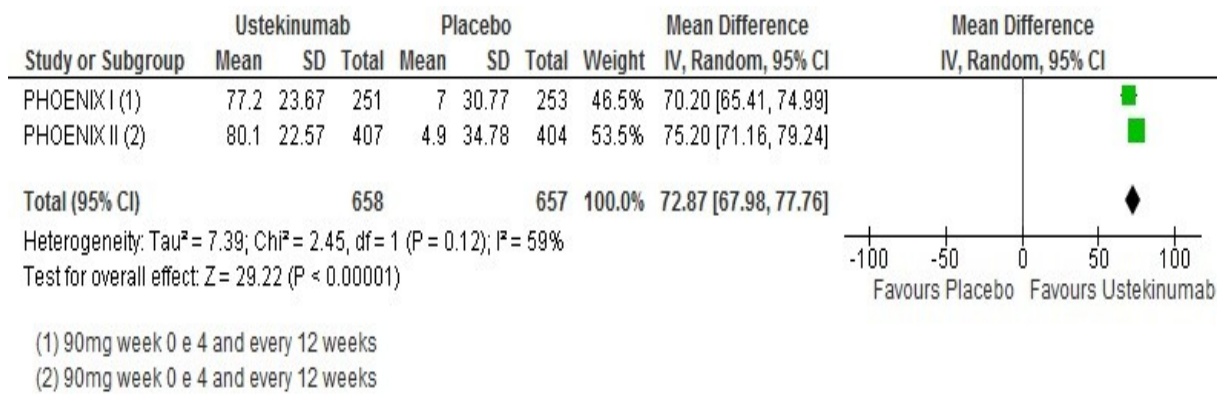


Gráfico 09: Meta-análise do Ustekinumab para o desfecho PASI *mean improvement*

Verifica-se que a medida de efeito (diferença de média de melhoria clínica) entre o biológico e o placebo foi estatisticamente significativa, favorecendo o biológico: Diferença de média [IC95%] 72,87 (67,98 – 77,76). Verificou-se que o valor de I^2 é maior que 59%, entretanto, quando avaliado a partir dos artigos que compõe esses estudos, não houve diferenças significativas entre as populações avaliadas. O estudo PHOENIX I possui um número menor de pacientes, o que pode ser um fator que favorece a uma maior variação dos seus resultados. Como apenas dois estudos compõem a meta-análise, essa heterogeneidade não poderá ser corrigida pela retirada do estudo Phoenix I.

4.2.1.8. *Physician Global Disease Assessment* (Melhoria media)

Este desfecho avalia de forma global e subjetiva a gravidade da doença através de uma escala de 0 a 10 centímetros. Pode ser realizada pelo paciente ou pelo médico. Como o foco é avaliar desfechos clínicos, vamos relatar aqui os dados dos estudos que apresentaram a avaliação realizada pelo médico. Somente um medicamento forneceu dados suficientes para realização da meta-análise desse desfecho., conforme Gráfico 10.

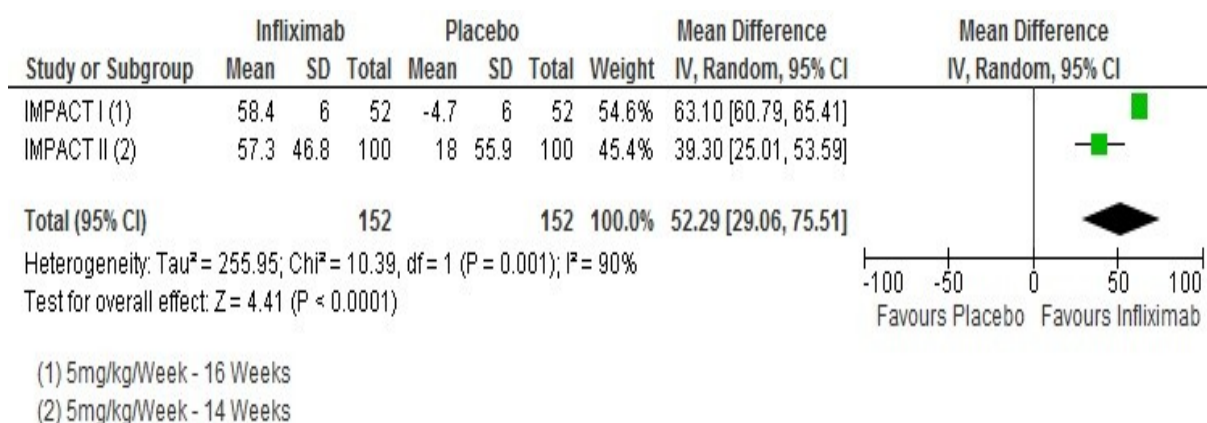


Gráfico 10: Meta-análise do Infliximab para o desfecho *Physician Global Assessment*

Verifica-se que o medicamento biológico melhorou a avaliação clínica global da condição do paciente em até 16 semanas, com diferença de média entre placebo e biológico de 52,29 [IC95%] (29,06 – 75,51), sendo estatisticamente significativo e favorecendo o biológico. A meta-análise apresentou alta heterogeneidade, não sendo possível a análise de sensibilidade pela retirada de estudos, por haver somente 2 estudos compondo os resultados. A heterogeneidade pode ser explicada pela característica exageradamente subjetiva do desfecho avaliado.

4.2.1.9. Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI) – Mean Improvement

Este desfecho avalia a média da melhoria da condição clínica psoriática que acomete a região ungueal do paciente. Apenas um dos biológicos forneceu dados suficientes para a realização da meta-análise, com dois estudos incluídos, conforme gráfico 11.

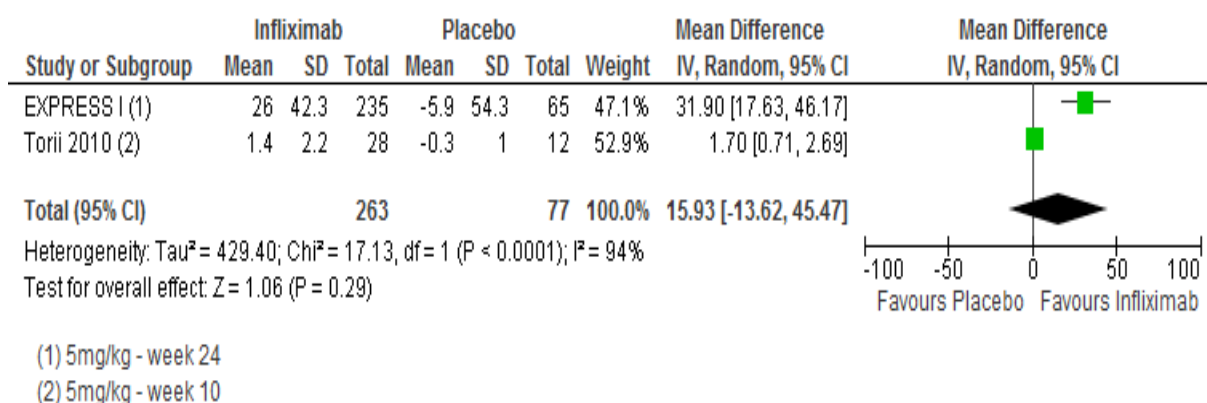


Gráfico 11: Meta-análise do Infliximab para o desfecho *NAPSI improvement*

A partir da avaliação do gráfico de meta-análise verifica-se que o resultado global para este desfecho não foi estatisticamente significativo, com o diamante cruzando a linha da nulidade, o que demonstra não haver diferença de eficácia entre o infliximab e o placebo para o desfecho *mean NAPSI improvement*. A meta-análise apresenta alta heterogeneidade, entretanto apenas dois estudos a compõem. O estudo Torii-2010 apresenta um número de pacientes consideravelmente pequeno, quando comparado ao estudo EXPRESS I, o que pode influenciar na taxa de incerteza do seu resultado.

4.2.2. Meta-análises de Segurança

Os desfechos de segurança aqui relatados são desfechos relacionados a perfil de segurança agudo, pois somente dados da fase controlada dos ensaios clínicos randomizados foram utilizados para fins de comparação. Estudos com mesmo medicamento com dosagens diferentes e tempo de tratamento que não ultrapassava 24 semanas foram incluídos nas meta-análises de segurança. Serão apresentados os desfechos considerados mais relevantes para se estabelecer o perfil de eventos adversos a curto prazo, dentre todos os relatados nos estudos primários. Serão apresentados desfechos específicos e gerais.

4.2.2.1. Qualquer Evento Adverso

Este desfecho avalia o total de eventos adversos relatados pelos pacientes durante a fase controlada do estudo primário, não importando de que natureza seja esse evento. A tabela 07 apresenta as características e os principais resultados das meta-análises de todos os medicamentos para este desfecho.

TABELA 07: Desfecho Qualquer Evento Adverso para Biológicos VS Placebo

Biológico Avaliado	N de estudos	n total	% eventos intervenção	% eventos controle	Risk Ratio (95% IC)	Valor de p	I ² (%)
ADALIMUMAB	6	1731	64	64	0,95 (0,83 – 1,08)	0,46	63
EFALIZUMAB	6	2828	79	69	1,14 (1,09 – 1,19)	<0,00001*	0
ETANERCEPT	2	755	50	45	1,10 (0,95 – 1,28)	0,20	0
INFLIXIMAB	5	1077	72	60	1,19 (1,04 – 1,36)	0,009*	45
USTEKINUMAB	5	2807	52	50	1,05 (0,98 – 1,13)	0,19	7

NOTA: *p < 0,05 = valor estatisticamente significativo.

Para o desfecho “Qualquer evento adverso”, apenas duas meta-análises demonstraram resultados globais estatisticamente significativos, a do efalizumab e infliximab: RR [IC95%] 1,14 (1,09-1,19) e 1,19 (1,04 – 1,36), respectivamente. Por meio do gráfico 12 é possível perceber que a linha horizontal referente ao intervalo de confiança das meta-análises desses estudos não cruzam a linha vertical da nulidade.

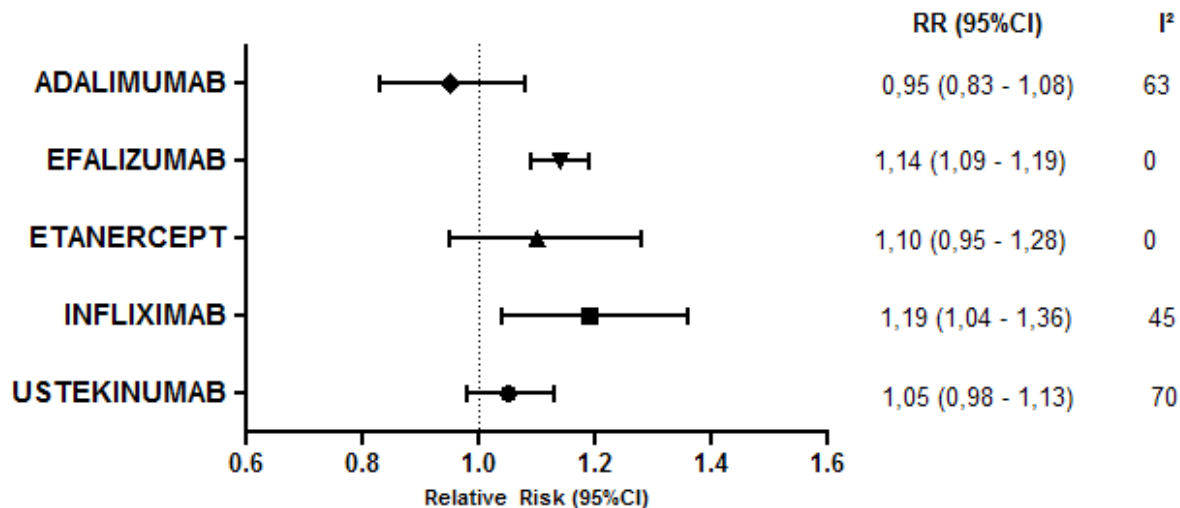


Gráfico 12: Meta-análises de biológicos vs placebo para o desfecho Qualquer Evento Adverso em até 24 semanas de tratamento.

O adalimumab foi o único medicamento que teve o valor médio de risco relativo, favorecendo o grupo placebo para o referido desfecho, entretanto não houve significância estatística. A meta-análise do adalimumab também foi a única considerada heterogênea.

4.2.2.1.1. Análise de Sensibilidade das meta-análises de segurança Qualquer Evento Adverso com I²>50%

A única meta-análise que apresentou valor de $I^2 >$ que 50% foi a do biológico adalimumab. Após a retirada hipotética dos estudos que compõem essa meta-análise, identificou-se o estudo Genovese-2007 como fonte principal da heterogeneidade. A razão é o fato de que neste estudo todos os pacientes avaliados possuíam artrite psoriática. Após a retirada desse estudo o valor de I^2 vai a 25%, considerada de baixa heterogeneidade, portanto. O novo valor de Risco Relativo após a análise de sensibilidade é 1,02 [IC95%] (0,93-1,12) e continua, portanto, sem diferença estatisticamente significativa entre placebo e adalimumab para o desfecho “Qualquer Evento Adverso”.

4.2.2.2. Eventos Adversos Sérios

O desfecho de “Eventos Adversos Sérios” é importante para avaliar a ocorrência de algum evento adverso que seja considerado grave pelos avaliadores durante a fase de estudo controlado (no máximo 24 semanas). A tabela 08 traz os dados referentes às meta-análises dos biológicos contra placebo para o referido desfecho.

TABELA 08: Desfecho Eventos Adversos Sérios para Biológicos VS Placebo

Biológico Avaliado	N de estudos	n total	% eventos intervenção	% eventos controle	Risk Ratio (95% IC)	Valor de P	I^2 (%)
ADALIMUMAB	6	1736	2	2	1,01 (0,51 – 2,00)	0,98	0
ALEFACEPT	2	256	3	6	0,65 (0,29 – 1,46)	0,30	0
EFALIZUMAB	4	2165	3	3	1,14 (0,59 – 2,18)	0,70	20
ETANERCEPT	3	960	2	1	1,42 (0,54 – 3,72)	0,48	0
INFLIXIMAB	8	2000	4	3	1,24 (0,73 – 2,13)	0,431	0
USTEKINUMAB	5	2807	1	2	0,87 (0,47 – 1,61)	0,65	0

NOTA: *p < 0,05 = valor estatisticamente significativo.

O gráfico 13 nos mostra que nenhum dos resultados teve diferença significativa entre biológico e placebo para o desfecho “Eventos Adversos Sérios” em até 6 meses. O gráfico das meta-análises nos mostra que todos os resultados

cruzaram a linha da nulidade, que expressa a similaridade estatística de resposta entre as estratégias testadas e placebo.

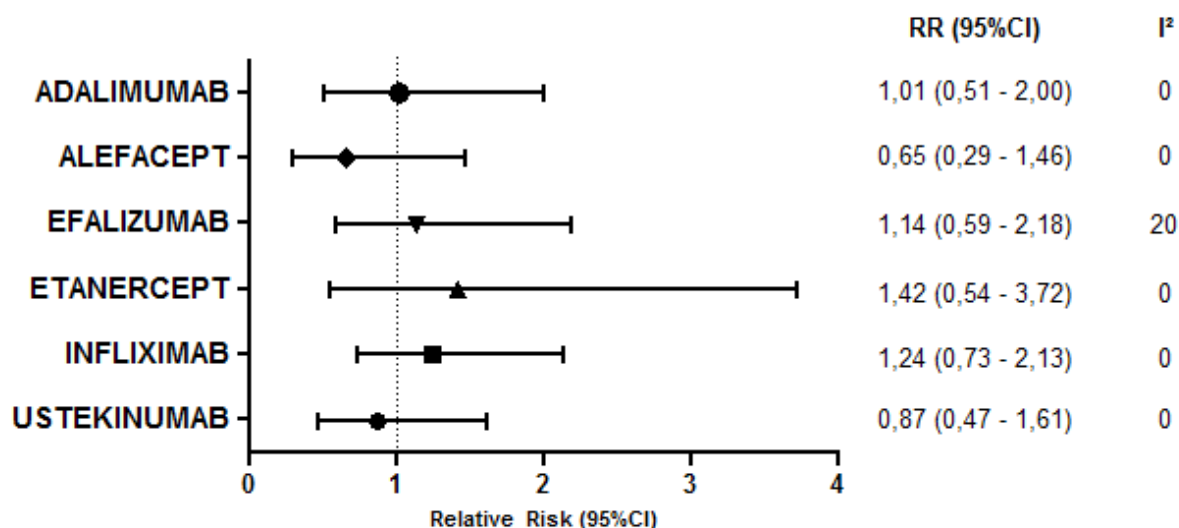


Gráfico 13: Meta-análises de biológicos vs placebo para o desfecho Eventos Adversos Sérios em até 24 semanas de tratamento.

O gráfico nos mostra que todas as linhas horizontais, que representam o intervalo de confiança de cada meta-análise, cruzaram a linha da nulidade, demonstrando graficamente que não há diferença estatística entre os biológicos analisados e placebo para o desfecho “Eventos Adversos Sérios” em até 24 semanas. Nenhuma das meta-análises apresentou heterogeneidade alta, não sendo necessário, portanto a análise de sensibilidade para as meta-análises deste desfecho de segurança.

4.2.2.3. Dor de Cabeça (*Headache*)

A dor de cabeça é um desfecho específico relatado pelos pacientes nos ensaios clínicos de quase todos os biológicos. A Tabela 09 contém os resultados e as características das meta-análises dos biológicos que reportaram esse desfecho durante a fase controlada de seus estudos.

TABELA 09: Desfecho Dor de Cabeça para Biológicos VS Placebo

Biológico Avaliado	N de estudos	n total	% eventos intervenção	% eventos controle	Risk Ratio (95% IC)	Valor de p	I² (%)
--------------------	--------------	---------	-----------------------	--------------------	---------------------	------------	--------

ADALIMUMAB	3	1473	6	4	1,22 (0,69 – 2,15)	0,50	12
ALEFACEPT	2	894	18	18	1,00 (0,66 – 1,52)	1,00	51
EFALIZUMAB	7	2950	30	20	1,51 (1,30 – 1,77)	<0,00001*	16
ETANERCEPT	9	2306	13	8	1,46 (1,14 – 1,88)	0,003*	0
INFLIXIMAB	5	1223	11	7	1,36 (0,81 – 2,28)	0,24	23
USTEKINUMAB	3	1478	5	4	1,39 (0,85 – 2,28)	0,19	0

NOTA: *p < 0,05 = valor estatisticamente significativo.

O efalizumab e o etanercept apresentaram valores estatisticamente significativos para este desfecho, demonstrando que houve maior número de pacientes que desenvolveram o evento adverso nos grupos que recebiam o tratamento biológico do que no grupo placebo. Graficamente podemos perceber essa significância observando que as linhas horizontais de intervalo de confiança das duas meta-análises não cruzam a fronteira da nulidade, conforme Gráfico 14.

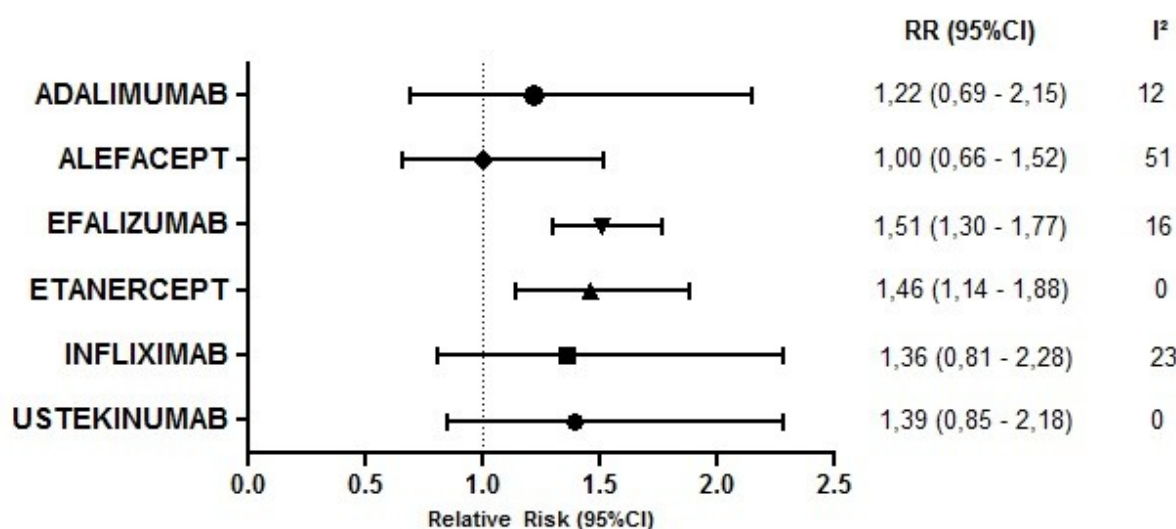


Gráfico 14: Meta-análises de biológicos vs placebo para o desfecho Dor de Cabeça em até 24 semanas de tratamento.

Os valores de Risco Relativo e Intervalo de Confiança para o efalizumab e o etanercept são 1,51 (1,30 – 1,77) e 1,46 (1,14 – 1,88), respectivamente. Os demais biológicos não tiveram resultados significativos para o desfecho de segurança “Dor de Cabeça”.

4.2.2.3.1. Análise de sensibilidade das meta-análises de segurança Dor de Cabeça com $I^2 > 50\%$

Apenas uma meta-análise apresentou valores de I^2 que denunciasses heterogeneidade alta. Entretanto, há apenas dois estudos que compõem a meta-análise, não sendo possível a retirada de artigos para avaliação na análise de sensibilidade. O estudo Krueger-2002 utilizou administração intravenosa de alefacept e o estudo Ortonne-2003 utilizou administração intramuscular. Também houve diferença no tempo de tratamento e nas doses utilizadas. Em Krueger-2002 a dosagem foi de 7,5mg/semana e avaliou os pacientes ao fim de 12 semanas. Ortonne-2003 utilizou uma dosagem de 10mg/semana e avaliou os pacientes ao fim de 24 semanas.

4.2.2.4. Infecções

Este desfecho de segurança é particularmente importante na avaliação de segurança dos biológicos, já que a imunossupressão pode ser uma consequência do uso desse tipo de tecnologia. Os eventos de segurança são avaliados em condições de utilização a curto prazo. A tabela 10 mostra os resultados em porcentagem de eventos no grupo teste e no grupo controle, em medida de efeito pelo Risco Relativo e Intervalo de Confiança e demais características das meta-análises realizadas para cada medicamento.

TABELA 10: Desfecho Infecções para Biológicos VS Placebo

Biológico Avaliado	N de estudos	n total	% eventos intervenção	% eventos controle	Risk Ratio (95% IC)	Valor de P	I^2 (%)
ADALIMUMAB	6	1731	30	26	0,97 (0,74 – 1,28)	0,84	53
ALEFACEPT	3	1123	19	17	0,93 (0,74 – 1,17)	0,53	0
EFALIZUMAB	5	2005	24	22	1,10 (0,93 – 1,30)	0,29	3
INFLIXIMAB	6	1521	36	30	1,14 (0,96 – 1,34)	0,14	7
USTEKINUMAB	5	2807	25	23	1,09 (0,96 – 1,25)	0,18	0

NOTA: *p < 0,05 = valor estatisticamente significativo.

O número de infecções foi semelhante entre os grupos teste e placebo, logo não houve diferença estatística significativa em todas as meta-análises ($P > 0,05$).

Graficamente podemos confirmar que todos os intervalos de confiança das meta-análises cruzam a linha da nulidade, conforme Gráfico 15.

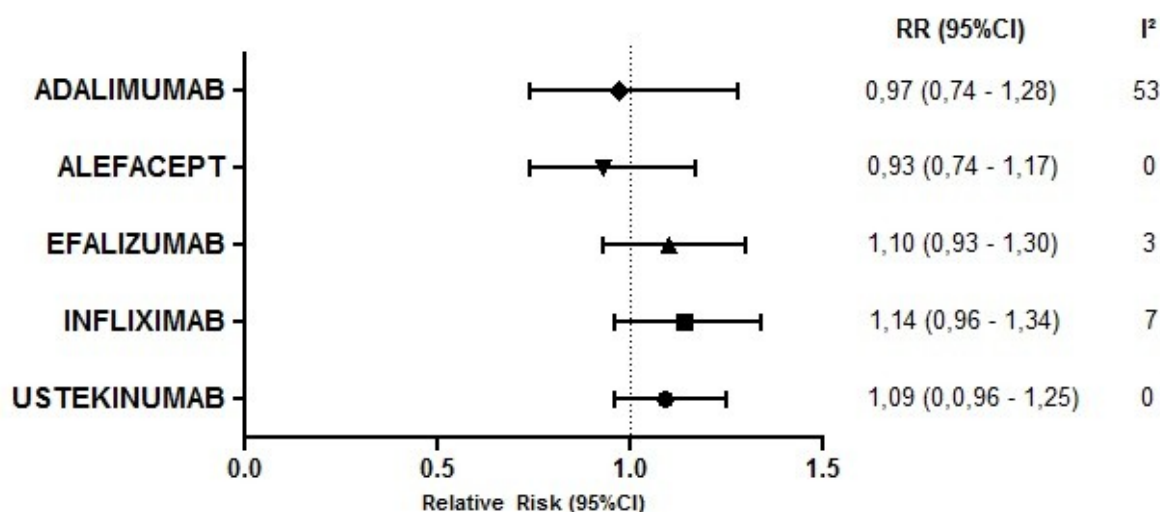


Gráfico 15: Meta-análises de biológicos vs placebo para o desfecho Infecções em até 24 semanas de tratamento.

A meta-análise com a maior medida de efeito foi da do infliximab, entretanto, não se pode afirmar que este provoque mais infecções em até 24 semanas do que placebo, pois o intervalo de confiança cruza a linha da nulidade, não havendo significância estatística na diferença entre os grupos estudados.

4.2.2.4.1. Análise de sensibilidade das meta-análises de segurança Infecções com I²>50%

Apenas uma meta-análise foi considerada heterogênea. A meta-análise do adalimumab apresentou o valor de I² de 53%, sendo considerada, portanto, de heterogeneidade alta. Através da análise de sensibilidade admitiu-se o estudo de Genovese-2007 como fonte de heterogeneidade. Genovese-2007 é um estudo relativamente pequeno (cerca de 100 pacientes) que trata de pacientes com psoríase na sua forma artropática, que já utilizaram medicação sistêmica não biológica sem terem apresentado bons resultados clínicos. Estes fatores podem ter influenciado na discrepância de resultados comparando-se com outros estudos incluídos na mesma meta-análise. O novo valor de I² é menor que 50%, sendo, agora, considerada um meta-análise homogênea, composta de 5 estudos

agrupados. O novo valor de medida de efeito aumentou para 1,08 [IC95%] (0,86 – 1,35), porém o resultado continua não sendo estatisticamente significativo ($p=0,52$).

4.2.2.5. Infecções do Trato Respiratório Superior

A “Infecção do Trato Respiratório Superior” também é um desfecho de segurança relatado em muitos dos ensaios clínicos na sua fase controlada. Trata-se de um tipo específico de infecção que é mais frequente na população em geral e cujo risco pode estar aumentado em pacientes em uso de biológicos. Para este desfecho, os estudos do adalimumab, do etanercept, do infliximab e do ustekinumab apresentaram resultados metanalisáveis, conforme Tabela 11.

TABELA 11: Desfecho Infecção do Trato Respiratório Superior para Biológicos VS Placebo

Biológico Avaliado	N de estudos	n total	% eventos intervenção	% eventos controle	Risk Ratio (95% IC)	Valor de p	I ² (%)
ADALIMUMAB	2	1312	8	4	1,98 (1,19 – 3,31)	0,009*	0
ETANERCEPT	11	3212	16	13	1,07 (0,79 – 1,44)	0,66	66
INFLIXIMAB	4	1169	14	15	0,88 (0,65 – 1,19)	0,41	0
USTEKINUMAB	5	2807	5	5	1,11 (0,80 – 1,54)	0,52	0

NOTA: * $p < 0,05$ = valor estatisticamente significativo.

Apenas os medicamentos anti-interleucinas apresentaram desfecho metanalisável de “Infecções do Trato Respiratório Superior”. O biológico adalimumab apresentou o único resultado estatisticamente significativo para este desfecho de segurança. O gráfico 16, das meta-análise, nos permite verificar a significância estatística do adalimumab.

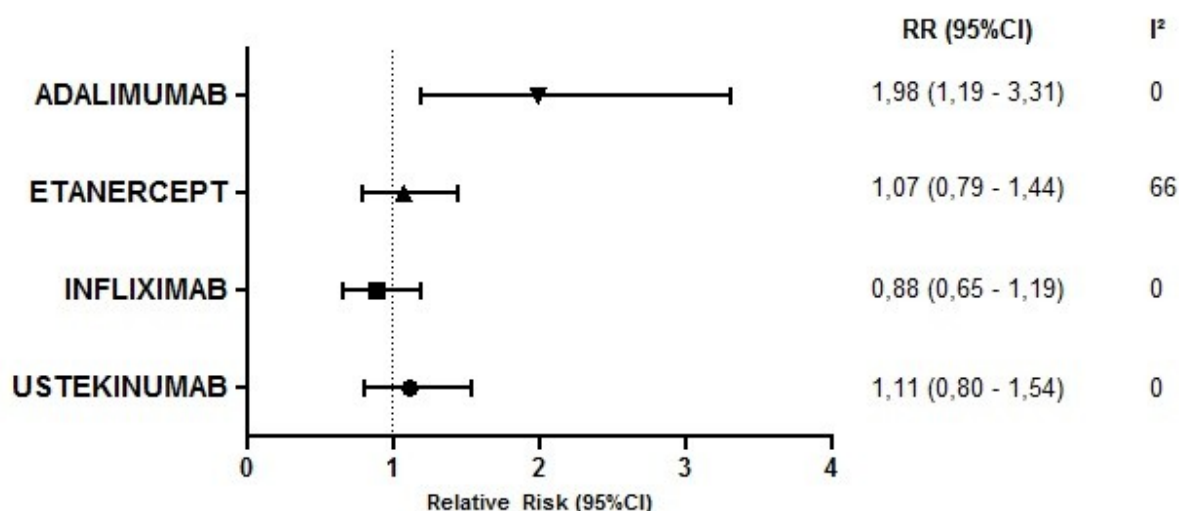


Gráfico 16: Meta-análises de biológicos vs placebo para o desfecho Infecção do Trato Respiratório Superior em até 24 semanas de tratamento.

Das quatro meta-análises a única que o intervalo de confiança que não cruzou a linha da nulidade foi a do adalimumab, com valores de RR [IC95%] de 1,98 (1,19 – 3,31), um valor consistente de uma meta-análise considerada homogênea.

4.2.2.5.1. Análise de sensibilidade das meta-análises de segurança Infecção do Trato Respiratório Superior com $I^2 > 50\%$

Dentre as meta-análises realizadas para este desfecho de segurança apenas uma delas apresentou heterogeneidade alta. A meta-análise do etanercept apresentou valor de I^2 de 66%. Avaliando-se os artigos que compõem a meta-análise desse medicamento, verificou-se que o estudo responsável pela heterogeneidade é Paller-2008. Isso se deve, provavelmente, ao regime de dose utilizado nesse estudo, diferente de todos os outros. O regime de dose variável e calculado segundo a massa corporal do paciente normalmente não é utilizado nos estudos. Após a retirada do estudo Paller-2008, o novo valor de I^2 ficou sendo de 20%, fazendo com que a meta-análise se tornasse suficientemente homogênea. A nova meta-análise composta de 10 estudos agrupados mostra um valor de medida de efeito de Risco Relativo de 0,99 [IC95%] (0,81 – 1,21), um valor maior que o da primeira meta-análise do etanercept, porém, ainda sem significativa diferença estatística entre o biológico e placebo para o desfecho de segurança “Infecção do Trato Respiratório Superior”.

4.2.2.6. Náusea

Outro desfecho de segurança relatado em muitos estudos foi a presença de náusea nos pacientes avaliados. Este evento adverso, além de ser um evento de segurança também pode estar relacionado com a tolerabilidade que os pacientes desenvolvem ao tratamento. Apenas 3 biológicos tinham mais de um estudo relatando presença de náusea nos pacientes, o adalimumab, o alefacept e o efalizumab, conforme Tabela 12.

TABELA 12: Desfecho Náusea para Biológicos VS Placebo

Biológico Avaliado	N de estudos	n total	% eventos intervenção	% eventos controle	Risk Ratio (95% IC)	Valor de P	I ² (%)
ADALIMUMAB	2	258	5	7	0,71 (0,26 – 1,96)	0,51	0
ALEFACEPT	2	299	4	3	1,44 (0,10 – 21,03)	0,79	65
EFALIZUMAB	7	2942	9	6	1,48 (1,09 – 2,01)	0,01*	14

NOTA: *p < 0,05 = valor estatisticamente significativo.

O adalimumab e o alefacept apresentaram apenas 2 estudos que compõem a meta-análise para este desfecho de segurança. O efalizumab relatou este evento em 7 estudos e foi a única meta-análise que apresentou valores estatisticamente significativos para o desfecho de "Náusea" (p=0,01). O total de pacientes somados em todos os estudos do efalizumab é de 2942, conforme Gráfico 17.

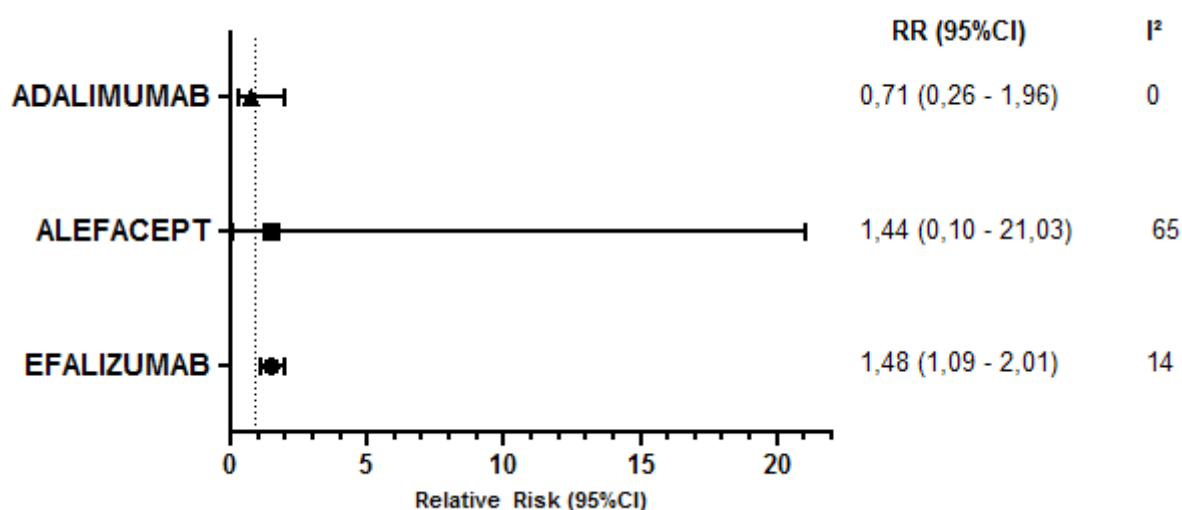


Gráfico 17: Meta-análises de biológicos vs placebo para o desfecho Náusea em até 24 semanas de tratamento.

A única meta-análise em que o intervalo de confiança não cruzou a linha da nulidade foi o do efalizumab. Os resultados para este biológico são significativos para este evento adverso e a meta-análise se mostrou homogênea. As meta-análises do adalimumab e do alefacept tiveram seus valores de intervalo de confiança cruzando a linha da nulidade, demonstrando que há diferenças significativas entre esses biológicos e placebo para o evento adverso avaliado.

O alefacept foi o único medicamento que apresentou valor de I^2 maior que 50%, entretanto, apenas dois estudos compõem a meta-análise. Considerando-se que em um dos estudos (Mease-2006), os pacientes recebem metotrexato nos dois grupos, pode-se considerar como fator interferente nos resultados desse desfecho o fato de haver administração concomitante dessa medicação sistêmica, que pode ter respostas de tolerância variável entre os pacientes e influenciar no valor final de efeito.

4.2.2.7. Eventos Cardiovasculares

O desfecho de “Eventos Cardiovasculares” é um desfecho, geralmente grave, importante para a avaliação dos biológicos, ainda que a curto prazo o aparecimento desse desfecho não seja comum. O único biológico que relatou evento cardiovascular foi o ustekinumab, conforme Gráfico 18.

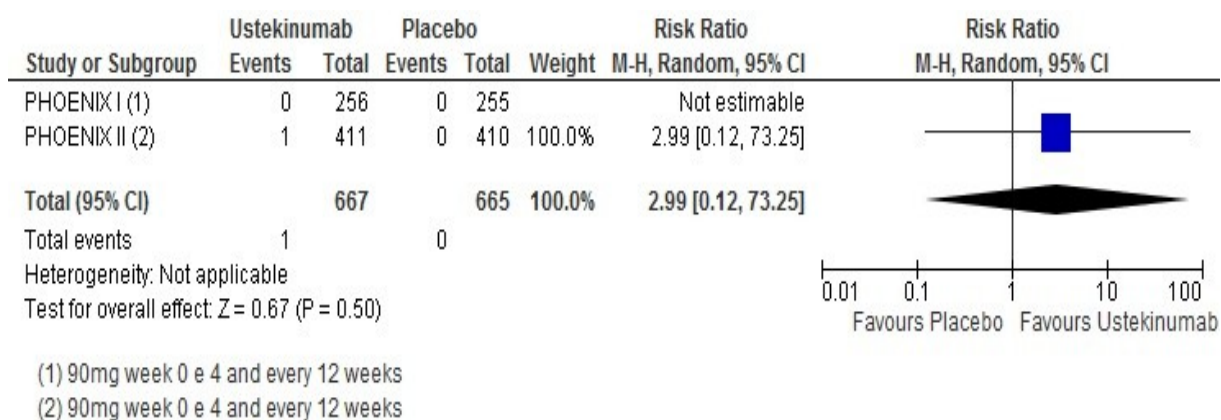


Gráfico 18: Meta-análise do Ustekinumab para o desfecho de segurança Eventos Cardiovasculares.

A meta-análise do ustekinumab traz resultados que afirmam não haver diferença estatística entre o biológico e placebo para o desfecho “Eventos Cardiovasculares”. Entre os dois estudos incluídos na meta-análise apenas um deles

relatou um evento cardiovascular no grupo do biológico em teste. A metodologia estatística utilizada não considera desfecho nulo, ou seja, estudos em que não houve ocorrência do evento, por isso o resultado global da meta-análise resume-se ao efeito do estudo PHOENIX II com Risco Relativo [IC95%] de 2,99 (0,12 – 73,25).

4.2.2.8. Câncer Cutâneo

O desenvolvimento de neoplasias é um fato preocupante no perfil de segurança dos biológicos. Monitorar o aparecimento desse desfecho em pacientes é importante, ainda que em fase controlada de curto prazo de utilização. O único biológico que relatou este evento adverso de segurança foi o ustekinumab em estudos controlados de 12 semanas, conforme Gráfico 19.

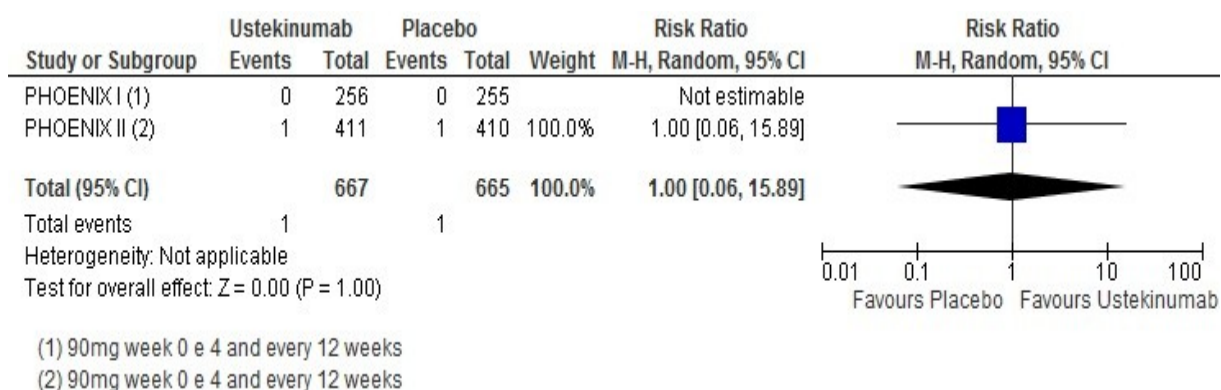


Gráfico 19: Meta-análise do Ustekinumab para o desfecho de segurança Câncer Cutâneo.

A meta-análise mostra que não houve diferença estatística entre pacientes que utilizavam o biológico ou o placebo para o desfecho “Câncer Cutâneo” em até 12 semanas. Entre os dois estudos avaliados, em apenas um deles houve pacientes que apresentaram o desfecho avaliado, sendo responsável pela medida de efeito global, já que o método estatístico não leva em consideração desfechos nulos. A medida de efeito foi de 1,00 [IC95%] (0,06 – 15,89). A medida de heterogeneidade não é considerada por apenas um estudo ter apresentado o desfecho.

4.2.2.9. Desenvolvimento de Anticorpo Antinuclear (ANA)

Este é um desfecho laboratorial de segurança que avalia o quanto o medicamento aumenta o risco de desenvolvimento de Anticorpo Antinuclear e, consequentemente, de outras doenças auto-imunes. O único medicamento que avaliou este parâmetro foi o infliximab. O gráfico 20 representa a meta-análise do infliximab para o desfecho “Desenvolvimento de Anticorpo Antinuclear” em até 24 semanas.

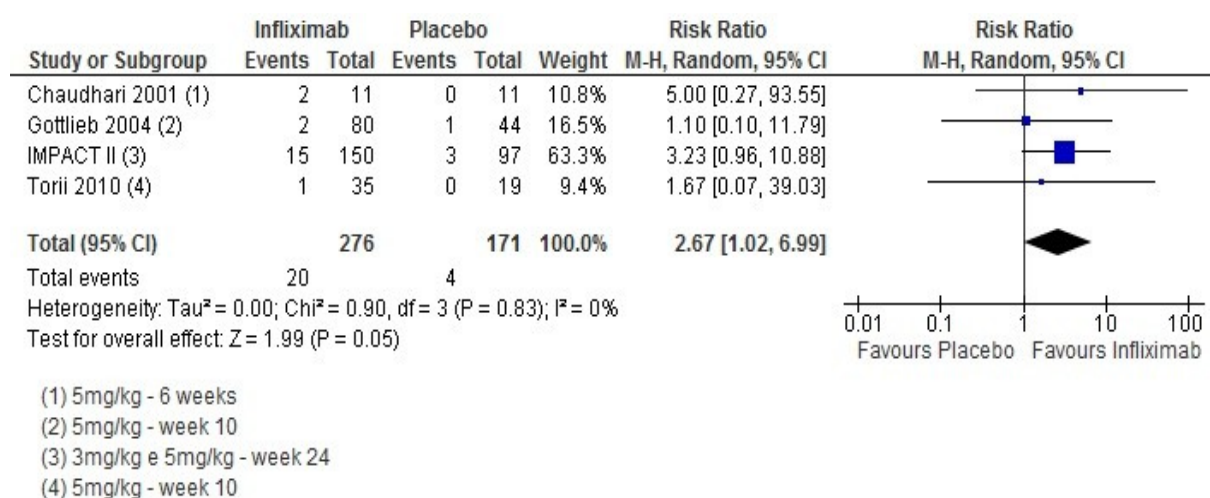


Gráfico 20: Meta-análise do Infliximab para o desfecho de segurança Desenvolvimento de Anticorpo Antinuclear (ANA).

O gráfico nos mostra que os quatro estudos incluídos não ultrapassam 24 semanas para avaliação do desfecho para o infliximab. O valor da medida de efeito em Risco Relativo [IC95%] é 2,67 (1,02 – 6,99), não cruzando, portanto, a linha da nulidade e tendo, por isso, significância estatística, ainda que limítrofe, da diferença entre infliximab e placebo para o “Desenvolvimento de Anticorpo Antinuclear” em até 24 semanas, com valor de $p=0,05$.

O quadro 09 mostra quais os biológicos que apresentaram valores de desfecho de segurança estatisticamente significativos em comparação com o placebo, na meta-análises.

	QUAISQUER EVENTOS ADVERSOS	DOR DE CABEÇA	INFECÇÃO DO TRS*	NÁUSEA	ANA**
EFALIZUMAB	p≤0,05	p≤0,05		p≤0,05	
INFLIXIMAB	p≤0,05				p≤0,05
ETANERCEPT		p≤0,05			
ADALIMUMAB			p≤0,05		
ALEFACEPT					
USTEKINUMAB					

Quadro 09: Biológicos que tiveram resultados estatisticamente significativos contra o placebo nas meta-análises para os desfechos de segurança avaliados.

Nota: Todos os medicamentos são comparados com placebo. Os espaços em não preenchidos no quadro são referentes à valores de “p” menores que 0,05. Neste caso, valores estatisticamente significativos significam maior taxa de evento adverso no grupo biológico.

*TRS = Trato Respiratório Superior

**ANA = Anticorpo Antinuclear

O efalizumab apresentou três desfechos com valores significativos: “quaisquer eventos adversos”, “dor de cabeça” e “náusea”. O infliximab apresentou valores significativos para dois desfechos: “quaisquer eventos adversos” e “anticorpo antinuclear”. Etanercept e adalimumab apresentaram um desfecho com valores significativamente superiores ao placebo cada um: “dor de cabeça” e “infecção do trato respiratório superior”, respectivamente. Alefacept e ustekinumab não apresentaram valores de diferença significativos com placebo para os desfechos de segurança avaliados.

4.2.3. Meta-análise de tolerabilidade ao tratamento

A tolerabilidade ao tratamento pode ser estimada em um ensaio clínico randomizado e controlado pela taxa de abandono do estudo comparando-se os grupos de intervenção e controle. Um estudo em que a taxa de pacientes do grupo controle abandonam o tratamento antes da avaliação final é um indicativo de baixa tolerabilidade ao tratamento. Quando o grupo controle recebe placebo, esse abandono pode ser devido à frustração com relação à efetividade, ou ao desfecho de falha de eficácia, considerado igualmente um desfecho negativo relacionado à medicação.

4.2.3.1. Abandono do Tratamento por Evento Adverso

A taxa de abandono por evento adverso foi relatada em pelo menos 2 estudos nos biológicos adalimumab, efalizumab, infliximab e ustekinumab, possibilitando, portanto, a realização da meta-análise direta e a avaliação da tolerabilidade em até 24 semanas. A tabela 13 traz dados das características dos estudos agrupados e resultados da meta-análise em porcentagem de eventos de cada grupo e risco relativo com intervalo de confiança de 95%.

TABELA 13: Desfecho Abandono por Evento Adverso para Biológicos VS Placebo

Biológico Avaliado	N de estudos	n total	% eventos intervenção	% eventos controle	Risk Ratio (95% IC)	Valor de p	I ² (%)
ADALIMUMAB	6	1731	2	3	0,89 (0,49 – 1,59)	0,68	0
EFALIZUMAB	3	1479	5	3	1,76 (0,97 – 3,22)	0,06	0
INFLIXIMAB	6	1746	6	3	1,78 (1,05 – 3,00)	0,03*	0
USTEKINUMAB	5	2807	1	3	0,45 (0,23 – 0,90)	0,02*	2

NOTA: *p < 0,05 = valor estatisticamente significativo.

Os estudos compilados nas meta-análises apresentaram um número de pacientes bastante representativo (mais de 1000 pacientes por estudo) e valores de I² baixos, demonstrando a homogeneidade entre os estudos para o desfecho avaliado. Duas meta-análises apresentaram valores estatisticamente significativos de medida de efeito com p<0,05. Os biológicos etanercept e alefacept não avaliaram a taxa de “Abandono por Eventos Adversos”, conforme Gráfico 21.

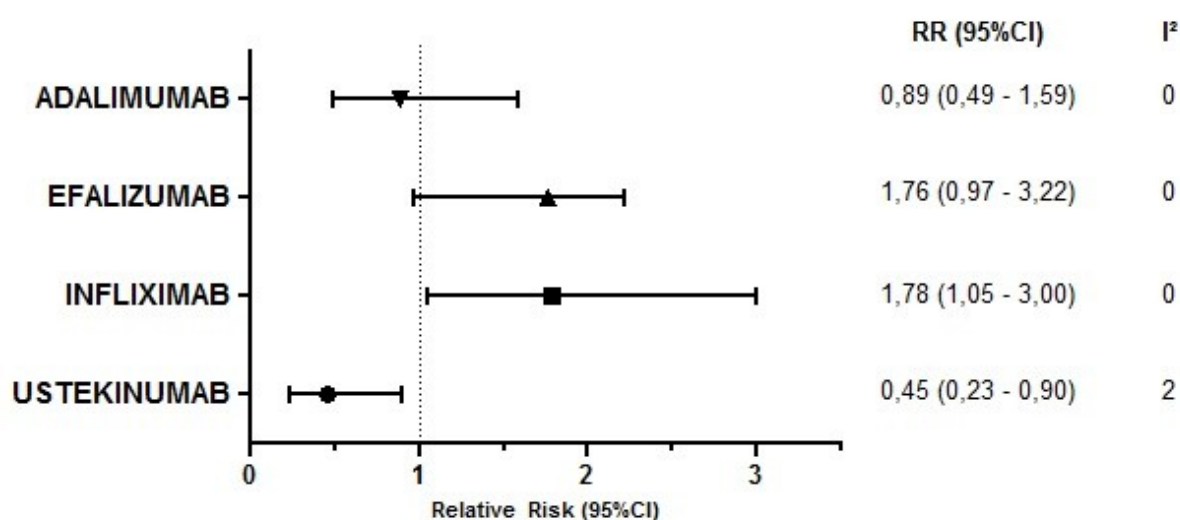


Gráfico 21: Meta-análises de biológicos vs placebo para o desfecho Abandono por Evento Adverso em até 24 semanas de tratamento.

As meta-análises do infliximab e do ustekinumab apresentaram valores de comparação com placebo considerados estatisticamente significativos. O infliximab apresentou valor de Risco Relativo [IC95%] de 1,78 (1,05 – 3,00) demonstrando que houve mais “Abandono por Evento Adverso” no grupo intervenção do que no grupo placebo. O ustekinumab apresentou valor de Risco Relativo [IC95%] de 0,45 (0,23 – 0,90) demonstrando que, ao contrário do primeiro, o grupo controle apresentou maior taxa de “Abandono por Evento Adverso”.

4.3. META-ANÁLISES COMBINADAS (DIRETAS E INDIRETAS) – COMPARAÇÃO DE MÚLTIPLOS TRATAMENTOS - MIXED TREATMENT COMPARISON (MTC)

As comparações de múltiplos tratamentos (MTC) foram realizadas com a finalidade de estabelecer comparações entre os medicamentos biológicos. Essas comparações são conseguidas por método estatístico, utilizando-se o comparador comum dos ensaios clínicos dos medicamentos, neste caso, o placebo. Ensaios clínicos comparando tratamentos ativos podem também ser inseridos neste modelo de análise, agregando robustez aos resultados. A necessidade da realização de MTC é justificada pela quase ausência de comparações diretas entre medicamentos. Apenas um artigo *head-to-head* (Griffiths-2010) foi encontrado comparando ustekinumab e etanercept em psoríase e foi incluído na MTC. Nas avaliações indiretas é possível inferir sobre quais medicamentos possuem superioridade de medida de efeito, um em relação ao outro e não simplesmente em relação ao placebo. As diferentes doses também puderam ser comparadas. Medicamentos com apenas um ensaio clínico publicado até o ano de 2011 também foram incluídos nesta análise.

4.3.1. Comparações Indiretas de Eficácia

As “Comparações Indiretas de Eficácia” trazem luz sobre quais medicamentos são mais eficazes em comparações entre eles próprios, e não simplesmente contra placebo, fornecendo, portanto, valores estatísticos que

suportam decisão sobre qual tecnologia escolher, com relação à eficácia. Para este estudo os desfechos de eficácia PASI-75 e PASI-90 foram os escolhidos para se realizar as comparações, entre biológicos entre si e entre placebo. O quadro 10 traz todos os valores das comparações entre medicamentos e entre placebo, apresentados em Razão de Chance (OR) e Intervalos de Credibilidade (ICr). Os valores com intervalos de credibilidade que não cruzam a intervalo de nulidade representado pelo 1,00 são considerados como diferenças estatisticamente significativas, nas comparações. Os resultados das comparações se encontram nas intersecções entre linhas e colunas no quadro. No caso do desfecho PASI 90, existem espaços em branco, pois alguns medicamentos não apresentavam este desfecho nos seus estudos e por isso não foi possível estabelecer comparações entre eles.

Quadro 10: Quadro de Comparações combinadas entre Medicamentos para os Desfecho PASI75 e PASI90 em valores de Razão de Chance (OR [ICr95%])

Comparações combinadas para o desfecho PASI 75	ADA 80->40					0,28 0,05-1,69	0,37 0,09-1,56	0,09* 0,01-0,58	0,70 0,18-2,73	0,12 0,03-0,47		2,19 0,41-11,76	3,35 0,64-17,61	0,02* 0,01-0,06	1,03 0,28-3,85	1,10 0,30-4,13	Comparações combinadas para o desfecho PASI 90
	0,90 0,13-6,24	ADA 40															
	10,59* 5,08-22,06	11,75* 1,73-79,83	ALE														
	0,31 0,04-2,48	0,35 0,02-5,14	0,03* 0,00-0,23	BRI													
	0,66 0,15-2,91	0,73 0,08-6,98	0,06* 0,01-0,27	2,11 0,09-2,75	CTZ												
	2,68* 1,29-5,57	2,98 0,43-20,55	0,25* 0,13-0,48	8,62* 1,12-66,48	4,09 0,95-17,68	EFA	1,32 0,23-7,76	0,31 0,04-2,37	2,50 0,46-13,49	0,42 0,07-2,44		7,78* 11,11-54,43	11,88* 1,76-80,12	0,07* 0,02-0,30	3,66 0,70-19,30	3,92 0,76-20,29	
	2,12 0,95-4,77	2,36 0,35-15,88	0,20* 0,10-0,42	6,83 0,87-53,54	3,24 0,74-14,25	0,79 0,37-1,67	ETN 25 tw	0,23* 0,06-0,88	1,89 0,92-3,86	0,32 0,07-1,35		5,88* 1,07-32,41	8,98* 1,66-48,65	0,05* 0,02-0,16	2,77 0,71-10,83	2,96 0,77-11,41	
	6,49* 2,24-18,83	7,21 0,98-53,14	0,61 0,22-1,68	20,86* 2,38-183,08	9,89* 1,95-50,16	2,42 0,87-6,74	3,06* 1,38-6,78	ETN 25 w	9,68* 2,80-33,48	1,36 0,19-9,60		25,27* 3,22-198,41	38,57* 5,00-297,32	0,23 0,05-1,15	11,90* 1,81-78,83	12,73* 1,99-81,61	
	1,23 0,56-2,67	1,36 0,20-9,14	0,12* 0,06-0,23	3,94 0,50-30,83	1,87 0,43-8,17	0,46* 0,22-0,93	0,58* 0,35-0,96	0,16* 0,07-0,36	ETN 50 tw	0,17* 0,04-0,67		3,12 0,62-15,76	4,76 0,96-23,62	0,03* 0,01-0,10	1,47 0,41-5,31	1,57 0,44-5,56	
	2,29 0,82-6,37	2,54 0,33-19,64	0,22* 0,08-0,56	7,35 0,85-63,28	3,48 0,68-17,88	0,85 0,33-2,23	1,08 0,39-2,98	0,35 0,10-1,21	1,86 0,59-5,07	ETN 50 W		18,58* 3,44-100,35	28,37* 5,33-151,04	0,17* 0,06-0,47	8,75* 2,37-32,26	9,36* 2,57-34,14	
	0,94 0,15-5,81	1,04 0,09-12,32	0,09* 0,01-0,08	3,01 0,22-41,29	1,43 0,16-12,89	0,35 0,06-2,10	0,44 0,07-2,65	0,14* 0,02-0,97	0,76 0,13-4,56	0,41 0,06-2,86	GLM						
	0,37* 0,14-0,94	0,41 0,06-2,97	0,03* 0,01-0,08	1,18 0,14-9,94	0,56 0,12-2,65	0,14* 0,06-0,34	0,17* 0,07-0,45	0,06* 0,02-0,18	0,30 0,12-0,76	0,16* 0,05-0,50	0,39 0,06-2,57	IFX 3/kg/w	1,53 0,82-2,83	0,01* 0,00-0,03	0,47 0,09-2,23	0,50 0,10-2,47	
	0,22* 0,09-0,53	0,24 0,03-1,72	0,02* 0,01-0,05	0,71 0,09-5,73	0,34 0,12-2,65	0,08* 0,04-0,19	0,10* 0,04-0,25	0,03* 0,01-0,10	0,18* 0,08-0,42	0,10* 0,03-0,28	0,23 0,04-1,46	0,60 0,34-1,06	IFX 5/kg/w	0,01* 0,00-0,02	0,31 0,06-1,49	0,33 0,07-1,58	
	29,95* 16,93-52,99	33,25* 33,25-211,48	2,83* 1,78-4,50	96,25* 13,18-702,85	45,66* 11,51-181,10	11,76* 7,03-17,73	14,10* 8,01-24,82	4,61* 1,88-11,30	20,77* 10,20-42,29	13,10* 5,62-30,52	31,97* 5,7-179,28	87,79* 38,02-175,94	136,11* 69,00-268,51	PLC	51,55* 21,97-120,97	55,16* 24,09-126,31	
	0,59 0,25-1,35	0,65 0,09-4,62	0,06* 0,03-0,12	1,88 0,24-15,04	0,89 0,20-4,04	0,22* 0,10-0,47	0,28* 0,12-0,64	0,09* 0,03-0,27	0,48 0,21-1,07	0,26* 0,09-0,73	0,63 0,10-3,93	1,60 0,60-4,25	2,66* 1,06-6,67	0,02* 0,01-0,04	UST 45	1,07 0,60-1,91	
	0,49 0,21-1,11	0,54 0,08-3,83	0,05* 0,02-0,10	1,57 0,20-12,47	0,74 0,16-3,35	0,18* 0,09-0,38	0,23* 0,10-0,52	0,08* 0,03-0,22	0,40* 0,18-0,88	0,21* 0,08-0,61	0,52 0,08-3,26	1,33 0,51-3,49	2,22 0,89-5,50	0,02* 0,01-0,03	0,83 0,50-1,38	UST 90	

Nota: **ADA** = Adalimumab / **ALE** = Alefacept / **BRI** = Briakinumab / **CTZ** = Certolizumab/ **EFA** = Efalizumab/ **ETN** = Etanercept / **GLM** = Golimumab / **IFX** = Infliximab/ **PLC** = Placebo / **UST** = Ustekinumab / **TW** = Duas vezes por semanas / **W** = Uma vez por semana

*Valores estatisticamente significativos que, quando maior que 1,00 favorecem o medicamento da coluna e quando menor que 1,00 favorecem o medicamento da linha na qual se dá a comparação.

O quadro 10 apresentou Valores de Inconsistência (*Inconsistency Variance*) não significativos, tanto para os desfechos de PASI 75, quando para os desfechos de PASI 90 em valores de média [ICr95%]: 0,93 (0,03-4,51) e 1,09 (0,04 - 4,43), respectivamente.

Um grande número de comparações entre diferentes medicamentos e entre o mesmo medicamento em diferentes doses mostrou diferença estatisticamente significativa para o desfecho PASI 75. Além disso, todas as comparações contra placebo se mostraram estatisticamente significativas para este desfecho. O medicamento infliximab 5mg, por exemplo, mostrou resultados significativos em comparação com ustekinumab 45mg, etanercept em todas as doses, efalizumab, alefacept, adalimumab 80->40mg e placebo, mostrando superioridade de efeito em comparação com estes tratamentos. O medicamento ustekinumab 90mg apresentou resultados significativos, também para o PASI 75, em comparações com o etanercept em todas as doses, efalizumab, alefacept e placebo.

Para o desfecho PASI 90 os biológicos golimumab, certolizumab, briakinumab, alefacept e adalimumab na dose de 40mg não tiveram estudos que traziam resultados para este desfecho clínico. O medicamento ustekinumab 90mg foi significativamente superior ao etanercept nas doses de 25 e 50mg por semana e também ao placebo. O medicamento infliximab foi significativamente superior ao etanercept nas doses de 25 e 50mg por semana e na dose de 25mg duas vezes por semana e também ao placebo.

O método utilizado para realizar a comparação indireta permite desenhar uma estimativa probabilística de ranqueamento entre as tecnologias analisadas para os desfechos de interesse. Como o PASI 75 é desfecho primário mais utilizado nos ensaios clínicos, o ranqueamento das tecnologias foi realizado avaliando-se este desfecho clínico, conforme Quadro 11.

Quadro 11: Ranking de Medida de Efeito (OR) para o desfecho de eficácia PASI-75

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Infliximab 5mg/kg/sem	0,48	0,39	0,10	0,02	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Infliximab 3mg/kg/sem	0,01	0,26	0,29	0,20	0,27	0,07	0,03	0,01	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Ustekinumab 90mg	0,01	0,06	0,22	0,28	0,27	0,13	0,04	0,01	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Ustekinumab 45mg	0,00	0,01	0,05	0,16	0,27	0,28	0,15	0,05	0,01	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Certolizumab	0,05	0,06	0,09	0,10	0,10	0,15	0,14	0,11	0,08	0,07	0,03	0,01	0,01	0,00	0,00	0,00
Adalimumab 80→40mg	0,00	0,00	0,00	0,01	0,03	0,10	0,26	0,30	0,18	0,09	0,02	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Golimumab	0,06	0,04	0,05	0,06	0,07	0,08	0,12	0,12	0,08	0,11	0,06	0,04	0,04	0,00	0,00	0,00
Etanercept 50mg 2x/Sem	0,00	0,00	0,00	0,00	0,01	0,03	0,08	0,21	0,36	0,26	0,05	0,01	0,00	0,00	0,00	0,00
Adalimumab 40mg	0,05	0,04	0,05	0,06	0,07	0,09	0,11	0,11	0,10	0,10	0,07	0,05	0,08	0,01	0,00	0,00
Etanercept 50mg/Sem	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,01	0,01	0,03	0,06	0,16	0,024	0,21	0,25	0,02	0,00	0,00
Etanercept 25mg 2x/Sem	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,01	0,03	0,12	0,33	0,32	0,04	0,00	0,00	0,00
Efalizumab	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,01	0,06	0,19	0,35	0,38	0,01	0,23	0,00
Etanercept 25mg/Sem	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,01	0,04	0,72	0,00	0,00
Alefacept	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,23	0,77	0,00
Briakinumab	0,33	0,13	0,13	0,10	0,07	0,07	0,06	0,04	0,03	0,02	0,01	0,01	0,00	0,00	0,00	0,00
Placebo	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00

Nota: Os valores são dados em probabilidades de cada tratamento ocupar a posição de 1 a 16. Após uma tecnologia se estabelecer em uma posição específica do ranking, começando a avaliação do primeiro lugar até o último, seus demais valores são desconsiderados para as outras posições.

O medicamento infliximab nas doses de 5 e 3mg/kg/semana ocuparam respectivamente os dois primeiros lugares, seguidos do ustekinumab nas doses de 90 e 45mg, respectivamente. O placebo, como era de se esperar, ocupou a última posição do ranking de eficácia avaliada pelo desfecho PASI-75.

4.3.1.1. Análise de Sensibilidade para os desfechos de Eficácia

As avaliações de sensibilidade foram utilizadas para verificar a consistência dos resultados fornecidos pelo tratamento estatístico dos dados nas meta-análises indiretas. As avaliações da consistência dos resultados levam em conta valores de comparações diretas e indiretas e compara-se os valores obtidos pelo método chamado *Node Splitting*, que apresenta o grau de concordância entre valores de meta-análise direta e indireta da MTC. Se os valores de p forem menores que 0,05 entre as comparações, significa que a divergência entre as duas metodologias é significativa e que a inconsistência é alta. Para o desfecho de eficácia PASI 75, os valores são apresentados no quadro 12.

NOME	EFEITO DIRETO	EFEITO INDIRETO	Valor Global	VALOR DE p
Infliximabe 3mg/kg/week w.Placebo	-4,52 (-5,46; -3,62)	-4,35 (-5,64; -3,31)	N/A	0,84
Infliximabe 5mg/kg/week w.Placebo	-4,88 (-5,59; -4,28)	-0,89 (-35,06; 25,40)	N/A	0,77
Etanercept 25mg W Etanercept 50mg TW	1,78 (0,94; 2,68)	1,63 (0,62; 2,67)	N/A	0,75
Etanercept 25mg W Placebo	-1,28 (-2,45; -0,26)	-1,49 (-2,41; -0,60)	N/A	0,78
Infliximabe 3mg/kg/week w.Infliximabe 5mg/kg/week	0,50 (-0,03; 1,13)	0,32 (-0,94; 1,68)	N/A	0,8
Etanercept 25mg TW Etanercept 50mg TW	0,69 (0,18; 1,21)	0,10 (-0,85; 1,03)	N/A	0,24
Ustequinumabe 45_ Ustekinumab 90mg	0,25 (-0,22; 0,71)	-1,16 (-2,45; 0,41)	N/A	0,08
Placebo_ Ustekinumab 45mg	3,97 (3,39; 4,59)	0,70 (-16,04; 59,37)	N/A	0,87
Etanercept 25mg TW Etanercept 25mg W	-1,05 (-1,94; -0,17)	-1,33 (-2,39; -0,33)	N/A	0,6
Placebo_ Ustekinumab 90mg	4,12 (3,53; 4,68)	4,10 (-18,58; 23,72)	N/A	1
Etanercept 50mg TW Placebo	-3,16 (-3,73; -2,60)	-3,19 (-4,30; -2,20)	N/A	0,96
Etanercept 25mg TW Placebo	-2,60 (-3,24; -2,08)	-2,42 (-3,41; -1,39)	N/A	0,69

Quadro 12: Análise de Sensibilidade para o Desfecho PASI-75

Nota: Foram utilizados comparações das meta-análises do Etanercept, Placebo, Infliximab e Ustekinumab para avaliação da consistência.

Os valores são apresentados em Razão de Chance (OR) e Intervalo de Credibilidade 95 por cento (ICr95%)

*Se $p < 0,05$ a inconsistência é considerada estatisticamente significativa.

Observa-se que em nenhum dos casos a inconsistência apresentou valores com significância estatística para o desfecho PASI 75. Todas as comparações tiveram valores de efeito indireto e direto semelhantes entre si, demonstrando compatibilidade de resultados entre os métodos estatísticos.

Os valores para o desfecho de segurança PASI 90 são mostrados no quadro 13. Para avaliação da sensibilidade, as mesmas comparações da avaliação do PASI 75 são utilizadas. É dado novamente o valor das comparações diretas e indiretas e os valores de significância estatística, pelo teste p.

NOME	EFEITO DIRETO	EFEITO INDIRETO	Valor Global	VALOR DE p
Infliximabe 3mg/kg/week w.Placebo	-4,58 (-6,54; -3,22)	-5,10 (-8,31; -3,21)	N/A	0,7
Infliximabe 5mg/kg/week w.Placebo	-5,18 (-6,67; -4,07)	-6,27 (-31,59; 31,18)	N/A	0,98
Etanercept 25mg W Etanercept 50mg TW	2,17 (0,96; 3,59)	2,10 (0,64; 3,75)	N/A	0,92
Etanercept 25mg W Placebo	-1,12 (-3,32; 0,80)	-1,36 (-3,08; 0,16)	N/A	0,8
Infliximabe 3mg/kg/week w.Infliximabe 5mg/kg/week	0,39 (-0,25; 1,03)	0,97 (-1,63; 4,59)	N/A	0,68
Etanercept 25mg TW Etanercept 50mg TW	0,69 (0,13; 1,40)	-0,53 (-4,76; 1,14)	N/A	0,19
Ustequinumabe 45 Ustekinumab 90mg	0,11 (-0,47; 0,64)	-1,37 (-3,25; 0,83)	N/A	0,16
Placebo Ustekinumab 45mg	3,98 (3,20; 4,85)	-6,79 (-34,61; 29,14)	N/A	0,62
Etanercept 25mg TW Etanercept 25mg W	-1,48 (-3,01; -0,14)	-1,73 (-3,66; -0,25)	N/A	0,74
Placebo Ustekinumab 90mg	3,98 (3,17; 4,78)	-9,88 (-59,41; 17,21)	N/A	0,33
Etanercept 50mg TW Placebo	-3,41 (-4,46; -2,55)	-3,60 (-5,67; -2,01)	N/A	0,82
Etanercept 25mg TW Placebo	-2,89 (-4,20; -1,91)	-2,58 (-4,15; -0,99)	N/A	0,63

Quadro 13: Análise de sensibilidade para o desfecho PASI-90

Nota: Foram utilizados comparações das meta-análises do Etanercept, Placebo, Infliximab e Ustekinumab para avaliação da consistência.

Os valores são apresentados em Razão de Chance (OR) e Intervalo de Credibilidade 95 por cento (ICr95%)

*Se $p < 0,05$ a inconsistência é considerada estatisticamente significativa.

Verifica-se que não foram encontrados valores de inconsistência significativos, pois em nenhum dos casos o valor de p foi menor que 0,05. Esses valores demonstram a confiabilidade dos nossos resultados de comparações indiretas para os desfechos de eficácia avaliados.

4.3.2. Comparações Indiretas de Segurança

Os desfechos de segurança são resultados importantes para a tomada de decisão em relação aos biológicos. Para as comparações indiretas entre os medicamentos e as doses em até 24 semanas avaliamos os desfechos de “Eventos Adversos Sérios” e Eventos Adversos quaisquer, coletados durante a fase controlada do estudo. Estes desfechos nos permitem traçar um perfil de comparação de segurança de utilização a curto prazo entre os biológicos na psoríase. No quadro 14 temos representadas todas as comparações possíveis entre os biológicos para desfechos supracitados, sendo que do lado esquerdo estão mostrados os valores referentes ao desfecho de “Eventos Adversos Sérios” e do lado direito os valores referentes ao desfecho de “Qualquer Evento Adverso”. Os espaços vazios do quadro são referentes aos medicamentos que não trouxeram valores referentes a esse desfecho nos seus ensaios clínicos ou que trouxeram desfechos impossíveis de serem agrupados.

Os valores de comparação considerados estatisticamente significativos são acompanhados de um asterisco, demonstrando que há diferença estatística entre as doses ou os tratamentos em diferentes doses.

O quadro 14 apresentou Valores de Inconsistência (*Inconsistency Variance*) não significativos, tanto para os desfechos de “Eventos Adversos Sérios”, quanto para os desfechos de “Qualquer Evento Adverso” em valores de média [ICr95%]: 1,40 (0,07-2,74) e 1,12 (0,06-2,20), respectivamente.

Quadro14: Quadro de comparações combinadas entre medicamentos para os desfechos eventos adversos sérios e qualquer evento adverso em valores de razão de chance (OR [ICr95%])

Comparações combinadas para o desfecho Eventos Adversos Sérios	ADA 80->40	0,35 0,17-0,71		2,77 0,78-9,76	0,73 0,30-1,79	1,23 0,85-1,78		0,86 0,52-1,44	0,98 0,45-2,11	1,06 0,56-2,01	1,13 0,69-1,84	1,47 0,92-2,35	0,73 0,53-1,00	0,91 0,60-1,38	0,72 0,48-1,09	Comparações combinadas para o desfecho Qualquer Evento Adverso
	1,14 0,08-16,58	ADA 40		7,92* 2,01-31,28	2,10 0,77-5,72	3,51* 1,82-6,77		2,47* 1,18-5,20	2,80* 1,12-7,03	3,03* 1,32-6,97	3,23* 1,57-6,65	4,20* 2,04-8,65	2,09* 1,11-3,91	2,60* 1,30-5,21	2,07* 1,05-4,09	
	2,01 0,43-9,27	1,75 0,12-25,46	ALE													
	0,39 0,01-12,99	0,34 0,01-19,49	0,19 0,01-6,59	BRI	0,27 0,06-1,12	0,44 0,13-1,52		0,31 0,09-1,11	0,35 0,46-3,89	0,38 0,10-1,43	0,41 0,11-1,47	0,53 0,15-1,87	0,26* 0,08-0,89	0,33 0,09-1,15	0,26* 0,08-0,90	
	0,49 0,02-12,29	0,43 0,01-25,14	0,25 0,01-6,59	1,27 0,01-142,03	CTZ	1,67 0,72-3,89		1,18 0,47-2,92	1,33 0,46-3,89	1,44 0,53-3,89	1,54 0,62-3,79	2,00 0,81-4,91	0,99 0,44-2,26	1,24 0,52-2,92	0,99 0,43-2,29	
	0,99 0,26-3,78	0,86 0,06-11,50	0,49 0,12-1,97	2,53 0,08-85,55	2,00 0,08-48,39	EFA		0,70 0,45-1,10	0,80 0,39-1,63	0,86 0,47-1,57	0,92 0,60-1,40	1,20 0,80-1,78	0,59* 0,49-0,72	0,74 0,53-1,03	0,59* 0,43-0,81	
	1,07 0,13-8,85	0,93 0,04-19,81	0,53 0,06-4,61	2,74 0,08-95,91	2,16 0,06-79,85	1,08 0,14-8,13	ETN 25 tw									
	0,49 0,06-4,20	0,43 0,02-9,10	0,24 0,03-2,11	1,26 0,03-50,20	0,99 0,03-37,86	0,50 0,06-3,93	0,46 0,04-5,76	ETN 50 tw	1,13 0,50-2,54	1,23 0,61-2,44	1,31 0,76-2,26	1,70 1,00-2,90	0,84 0,57-1,26	1,05 0,65-1,71	0,84 0,52-1,35	
								ETN 50 W		1,08 0,44-2,65	1,15 0,53-2,52	1,50 0,69-3,28	0,75 0,37-1,48	0,93 0,45-1,94	0,74 0,36-1,54	
	9,76 0,50-190,45	8,54 0,22-335,36	4,87 0,24-98,29	25,11 0,30-2117,90	19,79 0,30-1312,45	9,91 0,57-170,95	9,17 0,33-254,28	19,91 0,76-520,75		GLM	1,07 0,54-2,09	1,39 0,71-2,71	0,69 0,39-1,22	0,86 0,46-1,61	0,68 0,37-1,28	
	1,37 0,24-7,76	1,20 0,08-19,14	0,68 0,12-3,99	3,53 0,1-119,70	2,78 0,09-90,01	1,39 0,30-6,45	1,29 0,14-11,59	2,80 0,30-26,19		0,14 0,01-3,00	IFX 3/kg/w	1,30 0,92-1,83	0,65* 0,45-0,93	0,80 0,51-1,28	0,64 0,41-1,01	
	0,54 0,13-2,24	0,48 0,03-6,84	0,27 0,06-1,18	1,40 0,04-45,09	1,10 0,05-26,35	0,55 0,17-1,85	0,51 0,07-3,79	1,11 0,14-8,67		0,06 0,00-1,02	0,40 0,12-1,30	IFX 5/kg/w	0,50* 0,35-0,70	0,62* 0,40-0,96	0,49* 0,32-0,76	
	1,18 0,41-3,40	1,03 0,09-12,02	0,59 0,19-1,81	3,03 0,11-85,53	2,39 0,11-52,18	1,19 0,54-2,65	1,10 0,18-6,86	2,40 0,37-15,40		0,12 0,01-1,92	0,86 0,23-3,20	2,16 0,87-5,35	PLC	1,25 0,95-1,64	0,99 0,76-1,29	
	1,41 0,30-6,64	1,23 0,08-18,25	0,70 0,14-3,50	3,63 0,10-132,93	2,86 0,10-78,12	1,43 0,36-5,70	1,33 0,15-11,80	2,88 0,33-25,45		0,14 0,01-2,82	1,03 0,18-6,04	2,59 0,58-11,50	1,20 0,38-3,79	UST 45	0,80 0,61-1,04	
	1,79 0,38-8,49	1,56 0,10-24,10	0,89 0,19-4,21	4,60 0,13-163,80	3,63 0,14-91,05	1,81 0,48-6,90	1,68 0,19-14,67	3,65 0,42-31,57		0,18 0,01-3,66	1,30 0,24-7,19	3,28 0,81-13,38	1,52 0,51-4,52	1,27 0,38-4,25	UST 90	

Nota: **ADA** = Adalimumab / **ALE** = Alefacept / **BRI** = Briakinumab / **CTZ** = Certolizumab/ **EFA** = Efalizumab/ **ETN** = Etanercept / **GLM** = Golimumab / **IFX** = Infliximab/ **PLC** = Placebo / **UST** = Ustekinumab / **TW** = Duas vezes por semanas / **W** = Uma vez por semana.

*Valores estatisticamente significativos que, quando maior que 1,00 favorecem o medicamento da coluna e quando menor que 1,00 favorecem o medicamento da linha na qual se dá a comparação.

Para o desfecho “Eventos Adversos Sérios”, o medicamento etanercept 50mg/semana não apresentou dados comparáveis para esta avaliação. Os valores de comparação entre medicamentos, doses e placebo não forneceram resultados estatisticamente significativos, não havendo, portanto, diferença entre o perfil de eventos adversos sérios entre os biológicos em até 24 semanas de utilização da medicação.

Nas comparações realizadas para o desfecho “Qualquer Evento Adverso”, os medicamentos alefacept e etanercept 25mg duas vezes por semana não apresentaram valores possíveis de serem comparados nos seus estudos. Houve resultados estatisticamente significativos. Medicamento infliximab 5mg apresentou valores de “Qualquer Evento Adverso” significativamente superiores ao placebo e ao ustekinumab 45 e 90mg. O medicamento adalimumab 40mg apresentou, para este desfecho, valores significativamente inferiores aos medicamentos briakinumab, efalizumab, etanercept nas doses de 50mg por semana e 50mg duas vezes por semanas, golimumab, infliximab nas doses de 3 e 5mg, placebo e ustekinumab nas doses 45 e 90mg. O medicamento adalimumab na dose inicial de 80 e posterior de 40mg não apresentou resultados de comparação significativos para este desfecho.

A MTC permitiu realizar o ranqueamento entre os medicamentos para o desfecho de Segurança. A partir de uma abordagem probabilística podemos elaborar uma estimativa de quais terapêuticas produzem mais danos aos pacientes em até 24 semanas de tratamento. No quadro 15 são apresentados os medicamentos com relação à sua posição ocupada para ocorrência de “Qualquer Evento Adverso”. Os tratamentos que ocupam as primeiras posições são aqueles que causaram mais Eventos Adversos em seus estudos, quando comparados entre si.

Quadro 15: Ranking de Medida de Efeito (OR) para o desfecho de segurança Qualquer Evento Adverso

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Briakinumab	0,83	0,05	0,03	0,02	0,02	0,01	0,01	0,01	0,00	0,00	0,01	0,01	0,00
Infliximab 5mg/kg/sem	0,10	0,45	0,27	0,11	0,04	0,02	0,01	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Efalizumab	0,01	0,12	0,25	0,32	0,17	0,08	0,03	0,01	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Infliximab 3mg/kg/sem	0,01	0,05	0,17	0,19	0,21	0,15	0,10	0,07	0,03	0,01	0,00	0,00	0,00
Adalimumab 80→40mg	0,00	0,02	0,05	0,09	0,18	0,23	0,16	0,13	0,07	0,03	0,02	0,01	0,00
Ustekinumab 45mg	0,00	0,00	0,01	0,04	0,10	0,15	0,23	0,24	0,15	0,07	0,02	0,01	0,00
Etanercept 50mg 2x/Sem	0,00	0,01	0,02	0,04	0,06	0,09	0,17	0,18	0,18	0,10	0,09	0,06	0,00
Golimumab	0,02	0,14	0,10	0,10	0,11	0,12	0,10	0,11	0,07	0,05	0,04	0,04	0,00
Ustekinumab 90mg	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,01	0,03	0,07	0,16	0,25	0,29	0,19	0,01
Placebo	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,05	0,15	0,36	0,33	0,11	0,00
Etanercept 50mg/Sem	0,02	0,13	0,08	0,07	0,08	0,08	0,09	0,08	0,10	0,06	0,10	0,09	0,01
Certolizumab	0,00	0,02	0,02	0,03	0,04	0,05	0,06	0,06	0,07	0,07	0,09	0,33	0,15
Adalimumab 40mg	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,01	0,15	0,82

Nota: Os valores são dados em probabilidades de cada tratamento ocupar a posição de 1 a 13. Após uma tecnologia se estabelecer em uma posição específica do ranking, começando a avaliação do primeiro lugar até o último, seus demais valores são desconsiderados para as outras posições. Neste caso, o primeiro lugar tem maior probabilidade causar MAIS eventos adversos, sendo, portanto o MENOS seguro, de acordo com o desfecho avaliado. O último lugar, é aquele que tem maior probabilidade de causar MENOS eventos adversos, sendo, portanto, MAIS seguro, de acordo com o desfecho avaliado.

Segundo os valores apresentados no quadro 15, o briakinumab é o biológico que mais produziu eventos adversos em relação ao grupo amostral utilizado, seguido do infliximab 5mg/kg/sem. Os medicamentos etanercept, certolizumab e adalimumab 40mg apresentaram uma estimativa de produção de eventos adversos menor do que a do placebo. O adalimumab administrado com dose inicial de 80mg, seguido de doses de 40mg, entretanto, ocupou a quinta colocação como medicamento que mais produz eventos adversos à curto prazo.

4.3.2.1. Análise de Sensibilidade para os desfechos de segurança

Para a avaliação da sensibilidade para os desfechos de segurança foi realizado o mesmo procedimento utilizado para os desfechos de eficácia. O método de *Node Splitting* comparou as análises de segurança realizadas através da meta-análise direta e indireta das mesmas variáveis. Os valores obtidos para o desfecho “Eventos Adversos Sérios” são mostrados no quadro 16.

NOME	EFEITO DIRETO	EFEITO INDIRETO	VALOR GLOBAL	P-value
Infliximab 3mg/kg/week w.Placebo	0,03 (-1,69; 1,51)	0,35 (-1,57; 2,20)	N/A	0,76
Infliximab 5mg/kg/week w.Placebo	-0,74 (-1,85; 0,10)	-8,91 (-42,92; 16,07)	N/A	0,73
Infliximab 3mg/kg/week w.Infliximab 5mg/kg/week	0,93 (-0,20; 2,25)	0,66 (-1,42; 2,58)	N/A	0,74
Ustekinumab 45_Ustekinumab 90mg	-0,09 (-1,23; 1,16)	-19,36 (-45,35; -2,03)	N/A	0,01
Placebo_Ustekinumab 45mg	-0,26 (-1,26; 0,89)	-10,19 (-56,31; 17,35)	N/A	0,87
Placebo_Ustekinumab 90mg	-0,43 (-1,60; 0,57)	-8,58 (-50,12; 51,73)	N/A	0,80

Quadro 16: Análise de sensibilidade para o desfecho Eventos Adversos Sérios

Nota: Foram utilizadas comparações das meta-análises do Placebo, Infliximab e Ustekinumab para avaliação da consistência.

Os valores são apresentados em Razão de Chance (OR) e Intervalo de Credibilidade 95 por cento (ICr95%)

*Se $p < 0,05$ a inconsistência é considerada estatisticamente significativa.

Observamos que para o desfecho “Eventos Adversos Sérios”, ainda que não tenha havido diferenças estatisticamente significativas de OR, as comparações geradas entre as diferentes doses de ustekinumab apresentaram inconsistência estatisticamente significativa. Neste caso, os valores gerados para a comparação

ustekinumab 45mg e ustekinumab 90mg carregam um grau significativo de incerteza para o desfecho avaliado.

Para o desfecho de “Qualquer Eventos Adversos”, o quadro 17 apresenta os resultados da análise de sensibilidade realizada através do mesmo método, *Node Splitting*, aplicado aos demais desfechos da MTC.

Nome	Efeito direto	Efeito indireto	Valor Global	P-value
Infliximabe 3mg/kg/week w.Placebo	-0,36 (-0,73; -0,02)	-0,87 (-1,83; -0,10)	N/A	0,18
Infliximabe 5mg/kg/week w.Placebo	-0,71 (-1,07; -0,37)	0,33 (-30,99; 30,15)	N/A	1,00
Infliximabe 3mg/kg/week w.Infliximabe 5mg/kg/week	0,23 (-0,12; 0,58)	0,58 (-0,19; 1,57)	N/A	0,38
Ustekinumabe 45 Ustekinumab 90mg	-0,23 (-0,51; 0,06)	-0,33 (-1,07; 0,50)	N/A	0,77
Placebo Ustekinumab 45mg	0,24 (-0,02; 0,49)	19,56 (1,92; 28,50)	N/A	0,00
Placebo Ustekinumab 90mg	-0,01 (-0,26; 0,25)	-3,37 (-31,12; 12,75)	N/A	0,61

Quadro 17: Análise de sensibilidade para o desfecho Eventos Adversos Quaisquer

Nota: Foram utilizados comparações das meta-análises do Placebo, Infliximab e Ustekinumab para avaliação da consistência.

Os valores são apresentados em Razão de Chance (OR) e Intervalo de Credibilidade 95 por cento (ICr95%)

*Se $p < 0,05$ a inconsistência é considerada estatisticamente significativa.

Apenas a comparação placebo-ustekinumab apresentou uma inconsistência significativa nas comparações geradas entre a meta-análise direta e aquela produzida pela MTC, entretanto, tanto uma quanto a outra demonstram que não há diferença estatisticamente significativa na taxa de produção de eventos adversos quaisquer entre placebo e ustekinumab. Portanto, se levarmos em conta os resultados da meta-análise direta, que são mais confiáveis quando homogêneos, a interpretação dos resultados se confirmam semelhantes.

5. DISCUSSÃO

Os biológicos surgiram criando grandes expectativas para pacientes e profissionais de saúde com relação ao tratamento da psoríase. Este trabalho trouxe novas evidências, considerações e reflexões sobre o tema, reiterando a importância da avaliação das tecnologias em saúde, principalmente das mais recentes, para que a sua utilização seja ponderada, coerente e para que produza os maiores benefícios e os menores danos possíveis. Com relação aos biológicos, nosso trabalho reafirma suas características de medicamento inovador, com perfil de segurança a curto prazo relativamente adequado e padrão de eficácia superior, em sua maioria, às demais tecnologias utilizadas antes deles para a patologia da psoríase. A principal contribuição deste trabalho foi orientar sobre o perfil de eficácia, segurança e tolerabilidade entre os biológicos. O trabalho consta de pelo menos três partes: A revisão sistemática, as meta-análises diretas e as comparações de múltiplos tratamentos, realizados como processos sequenciais e dependentes. Cada resultado conseguido nessas etapas será discutido adiante com detalhes.

As análises de qualidade dos estudos e risco de viés foram determinantes para a confiabilidade dos resultados apresentados na revisão sistemática e na meta-análise. Como temos a preocupação para com o impacto dos biológicos no tratamento dos pacientes e somente pensando no bem estar destes, este estudo trouxe a tona uma somatória de evidências com objetivo de selecionar e apresentar dados comprometidos com a verdade científica e buscando identificar ao máximo possível vieses corporativos aos quais estão associados alguns estudos produzidos pela indústria farmacêutica. Foram incluídos apenas estudos de alta qualidade metodológica e com baixo risco de viés. Infelizmente, a ciência desenvolvida com financiamento privado leva a conflitos de interesse que se expressam principalmente no momento da publicação de resultados. Apesar de não afirmarmos categoricamente essa prática nos estudos incluídos nesta revisão sistemática, não podemos deixar de considerar essa possibilidade como justificativa dos riscos de viés encontrados em alguns estudos, já que a maioria deles é financiada, geralmente, pela própria detentora da patente desses medicamentos.

A revisão sistemática conseguiu acumular uma amostra significativa de pacientes com psoríase moderada a grave avaliada nos ensaios clínicos dos

biológicos, contando, ao fim, com um “n” de mais de 15.000 pessoas. Esse fato aumenta o grau de confiabilidade dos resultados estatísticos, tornando-os mais robustos, na medida em que se aumenta o número amostral. Esse foi um dos motivos de não haver restrição de data para a revisão sistemática e, por isso termos agrupado quase que o número total de pacientes já avaliados para essa tecnologia em psoríase. Infelizmente, limitações linguísticas não nos permitiram incluir estudos em alemão, francês, japonês e italiano.

Os estudos com biológicos começaram a ser publicados a partir dos anos 2000. Pode-se considerar que ainda são medicamentos que contam com relativamente pouca experiência clínica de utilização (no máximo 10 anos), sendo imprescindível sua avaliação em estudos de farmacovigilância e estudos de fase IV para identificação de possíveis problemas decorrentes do uso crônico dessas tecnologias, já que os efeitos avaliados neste trabalho são referentes à utilização a curto prazo.

Alguns medicamentos como o anakinra, abatacept e o rituximab foram incluídos na nossa busca pela suspeita de que, talvez houvesse estudos de fase II, pelo menos, publicados para psoríase, entretanto, nossa estratégia de busca não localizou qualquer estudo que pudesse ser incluído na revisão sistemática. O que se observou foi a maior quantidade de estudos produzida para aqueles medicamentos já aprovados para o uso em psoríase, e que nos forneceram resultados mais robustos e consistentes. Medicamentos com apenas estudos de fase II nos forneceriam uma amostra relativamente pequena, pela necessidade de se dividir os pacientes em grupos de doses avaliadas, e, para o caso das meta-análises diretas, pela necessidade de escolher um desses grupos para não haver duplicação de número de pacientes, por conta do grupo placebo.

Uma característica recorrente dos estudos clínicos com biológicos é a utilização do placebo como comparador no grupo controle. Praticamente todos os estudos encontrados utilizavam esse desenho de comparação. Apesar de poder haver justificativas específicas para utilização de grupo placebo, a nossa opinião é que estudos comparativos com outras terapias sistêmicas ou *head-to-head* entre biológicos comecem a ser produzidos e não em comparação com placebo, pois a eficácia observada nos biológicos é comprovadamente superior a do placebo.

Pôde-se observar também durante a realização do trabalho que há grande variação de métodos de avaliação da eficácia terapêutica em psoríase nos ECR,

ainda que a grande maioria dos estudos utilize o PASI como *endpoint* primário de eficácia. Um consenso sobre os principais desfechos de eficácia a serem avaliados por um ensaio clínico poderia facilitar a comparação entre os diversos estudos que já foram e que ainda serão realizados para avaliar estratégias de controle da psoríase.

É importante salientar que um componente que possivelmente contribuiu para algumas heterogeneidades de resultado das meta-análises foi o fato de não haver uniformidade de doses e de tempo de avaliação entre os estudos nas suas fases controladas. Dessa maneira, alguns estudos que avaliavam o pacientes após 6 semanas obtiveram resultados evidentemente inferiores a estudos que avaliavam em 16 semanas. Essa variação pode ser justificada em caso de estudos iniciais que objetivam avaliação em diferentes momentos ou então com objetivos de testar doses diferentes. Outra possibilidade é que esses *endpoints* tenham sido estabelecidos com objetivo de enviesar os resultados. Essas diferenças, entretanto, não afetaram significativamente os valores finais de agrupamento entre os estudos, o que pode ser comprovado por meio de análises de sensibilidade realizadas em todos os casos de alta heterogeneidade.

O PASI 50 (melhora de pelo menos 50% no *score* basal do PASI) é comumente utilizado como critério mínimo de eficácia, ou seja, um paciente que não alcança o PASI 50 é considerado não responsivo à terapia medicamentosa. O PASI 50 foi avaliado para todos os biológicos, com exceção do adalimumab. Todos os biológicos apresentaram medida de efeito superior à do placebo para esse desfecho. Novamente o perfil de resposta se manteve, com o efalizumab apresentando valores mais baixos de efeito e infliximab e ustekinumab valores mais elevados, todos nas comparações individuais contra placebo. Clinicamente, os resultados são importantes para suportar a decisão de utilizar os biológicos quando da impossibilidade de utilizar outras terapias não biológicas com semelhante efeito para PASI 50.

O PASI 75 é o desfecho mais importante na avaliação da psoríase, sendo o mais utilizado nos ensaios clínicos já realizados para avaliação da doença para qualquer tratamento. É um desfecho mais objetivo e serve principalmente como medida de eficácia para a apresentação clínica de pele mais prevalente: a psoríase de placas ou vulgar. Na avaliação das meta-análises de eficácia PASI 75 contra placebo pudemos perceber tendências sobre as características de eficácia de cada

um dos principais biológicos utilizados para psoríase, ainda que não se possam comparar os estudos entre si em meta-análises diretas. De fato, todos os biológicos avaliados se apresentaram comparativamente superiores ao placebo.

A medida de efeito do biológico alefacept foi visualmente inferior em relação às medidas dos outros medicamentos, em comparação com placebo. Esse resultado é reforçado pelo fenômeno real de retirada do alefacept do leque de estratégias para o tratamento da psoríase com a justificativa de este ser um medicamento com baixa efetividade. Logo, nossos resultados corroboram a decisão de não incluir a alefacept nas estratégias terapêuticas biológicas para tratamento de psoríase por falta de eficácia.

O infliximab e o ustekinumab apresentaram valores de eficácia elevados contra placebo para o desfecho PASI 75, ainda que o intervalo de confiança do infliximab tenha sido considerável, antes da análise de sensibilidade. Entretanto, após a retirada do estudo que contribuía para a heterogeneidade, os valores de efeito do infliximab aumentaram significativamente e o intervalo de confiança também se reduziu, demonstrando que o infliximab realmente teve o maior efeito comparativo contra placebo em relação aos demais resultados dos biológicos. Vale lembrar que o infliximab é um anticorpo que se liga ao TNF α solúvel ou ligado ao receptor específico, enquanto que, por exemplo, o etanercept é capaz de se ligar apenas ao TNF α solúvel.

Os demais biológicos, etanercept, adalimumab e efalizumab também apresentaram valores de medida de efeito PASI 75 superiores ao placebo, levando a conclusão, de que, entre placebo e biológicos para o tratamento da psoríase moderada a grave, melhor utilizar biológicos. Outra conclusão é que placebo não é mais um bom comparador para avaliar eficácia de biológicos em ensaios clínicos.

O PASI 90 é um desfecho difícil de ser alcançado, pois requer que os pacientes com psoríase moderada a grave tenham uma melhoria de 90% em relação ao valor basal. Por isso, apenas medicamentos com eficácia pronunciada produzem valores de PASI 90. Quando comparados contra placebo, esses medicamentos apresentam medida de efeito considerável, já que raros pacientes conseguem alcançar um PASI 90 utilizando placebo.

O infliximab teve medidas de efeito bastante elevadas, ainda que se considere o seu grande intervalo de confiança. O ustekinumab e o adalimumab também apresentaram resultados bastante importantes de eficácia contra placebo

para o PASI 90. Etanercept desenvolveu resultados também significativos contra o placebo tanto para este desfecho, entretanto, claramente inferiores aos outros citados neste parágrafo. O alefacept não apresentou resultados para este desfecho nos seus ensaios clínicos. Acreditamos que isso se deu pelo fato do alefacept apresentar baixo perfil de eficácia.

O PGA é um desfecho de eficácia menos utilizado nos estudos clínicos, pois a gravidade e evolução clínica do paciente são mensuradas subjetivamente pelo médico, podendo variar substancialmente quando realizada por diferentes avaliadores. No entanto, o PGA é um instrumento muito utilizado na prática clínica diária, relevante, portanto, como um componente das evidências de eficácia.

Os valores de PGA encontrados nas meta-análises diretas dos biológicos seguiram padrões gráficos de eficácia um pouco diferentes dos demais desfechos de eficácia, com uma característica particular de apresentar maiores variações nos resultados, devido, provavelmente, ao seu caráter menos objetivo de avaliação. Todos os biológicos foram superiores ao placebo. O etanercept, adalimumab e efalizumab apresentaram perfil semelhante de eficácia contra placebo. O alefacept mais uma vez apresentou menores medidas de efeito, equanto que o infliximab e o ustekinumab, medidas de efeito mais elevadas. Ainda que se considerem as variações previstas pelo método, o PGA apresentou valores consistentes e perfeitamente traduzíveis e utilizáveis para o cotidiano da clínica em psoríase.

Com relação ao desfecho de eficácia para doença artropática, avaliou-se o ACR20 e o PsARC. O ACR20 é um instrumento genérico de avaliação de artropatias, enquanto que o PsARC é um instrumento específico para a artrite psoriática. Os desfechos foram escolhidos devido à relevância desta apresentação clínica no impacto sobre o paciente psoriático. Também os dois únicos desfechos metanalisáveis para os biológicos com relação à eficácia para esta apresentação singular da doença.

Os medicamentos avaliados foram os Anti-TNF α . Etanercept e infliximab foram os únicos biológicos que forneceram valores metanalisáveis para este desfecho. Ambos tiveram medidas de efeito superiores a do placebo, com significância estatística. O que é interessante observar é que, as medidas de efeito do infliximab contra placebo foram medidas bastante superiores a do etanercept contra placebo para desfechos em psoríase de pele, entretanto para a doença

artropática esta diferença já não foi tão acentuada, demonstrando que o etanercept pode ser uma opção bastante eficaz para o tratamento da artrite psoriática.

Alguns desfechos de variáveis quantitativas de eficácia só puderam ser meta-analisados para um único medicamento, como é o caso do PASI (melhoria média), do NAPSI (melhoria média) e do PGA (melhoria média) para o ustekinumab no primeiro e o infliximab nos dois últimos. Trata-se de um tipo de abordagem menos utilizada nos estudos e que, quando avaliados, normalmente o fazem com diferentes mecanismos matemáticos, o que dificulta o agrupamento dos dados entre os estudos. Ainda assim, os seus resultados são importantes para a avaliação da eficácia clínica.

As meta-análises demonstram que, através dos métodos de avaliação por variáveis quantitativas contínuas os resultados para o PASI (melhoria média) e o PGA (melhoria média) também alcançaram valores de eficácia significativos para os biológicos avaliados, ainda que as medidas de heterogeneidade destas meta-análises tenham se mostrado altas. O NAPSI (melhoria média) não apresentou valores estatisticamente significativos para o único biológico avaliado (infliximab). Como o NAPSI é um desfecho utilizado para avaliar a apresentação clínica ungueal da psoríase, o que se verificou é que os dois únicos estudos do infliximab que permitiram a meta-análise apresentaram valores bastante discrepantes entre si, já que um deles demonstrou resultados significativos contra placebo e o outro não. Este resultado demonstra a necessidade de mais estudos que avaliem este desfecho clínico para que tenhamos valores mais confiáveis sobre a eficácia dos biológicos para a psoríase ungueal dos biológicos.

A superioridade da eficácia dos medicamentos biológicos contra placebo é clara, mesmo aquele com a tendência de ser o menos eficaz, que é o caso do alefacept, produz resultados estatisticamente significativos em todas as comparações de eficácia avaliadas nos ensaios clínicos. Infliximab, ustekinumab e adalimumab mostram valores de efeito significativos e expressivamente superiores aos do placebo para a maioria dos desfechos de eficácia. Apesar de não ter a tendência de ser o biológico mais eficaz, o etanercept aparece como importante elemento em nossa avaliação, pois recentemente teve sua patente vencida, o que pode influenciar na decisão de escolhas futuras sobre a tecnologia e sua utilização em psoríase, baseada em estudos farmacoeconômicos que levem em consideração modelos de custo-utilidade. Por ser uma tecnologia mais eficaz que o metotrexato e

a ciclosporina para psoríase e sem apresentar perfil de eventos adversos à órgãos alvo, característica destes dois tratamentos sistêmicos, podemos vislumbrar uma realidade em que o etanercept se ofereça como uma opção terapêutica biológica custo efetiva em pacientes com psoríase moderada a grave, podendo ser utilizada, eventualmente como biológico de primeira escolha, porém esta é uma hipótese que poderá ser confirmada ou refutada através de estudos futuros que levem em conta desfechos econômicos.

O perfil de eficácia não é a única variável para a escolha de uma tecnologia em saúde. As questões relacionadas à segurança e tolerabilidade são determinantes nesse processo. Por isso eventos adversos decorrentes de reações adversas, falhas terapêuticas, interações medicamentosas ou overdose precisam ser descritas nos estudos de avaliação clínica da terapêutica medicamentosa.

Os principais eventos relatados com relação à segurança foram, portanto, agrupados nas meta-análises diretas, contudo, é necessário destacar um aspecto importante para se levar em conta nossos resultados: todos os nossos dados de segurança foram coletados durante as fases controladas dos estudos, que por várias questões, na maioria das vezes não ultrapassa 12 semanas. A utilização dos biológicos na prática clínica é justificada principalmente pelo seu perfil de segurança, geralmente menos tóxico que as alternativas normalmente utilizadas. As suas características de seletividade e especificidade são os principais fatores que, em geral, levam ao não desenvolvimento de efeitos colaterais, reações adversas ou intoxicações de significância clínica, ao menos a curto prazo. Levando em consideração o tempo em que os desfechos foram analisados nos estudos primários (em média 12 semanas), o objetivo destas meta-análises de segurança foi avaliar o perfil de segurança também a curto prazo das tecnologias biológicas utilizadas em psoríase. Ainda assim, os resultados, com base nos parâmetros avaliados, mostraram diferenças estatisticamente significativas com o placebo para alguns medicamentos em alguns desfechos.

O desfecho “Qualquer Evento Adverso” se trata de uma avaliação menos específica, porém não menos importante para se estabelecer um perfil de segurança para uma tecnologia em saúde. Um medicamento que apresente mais eventos adversos que o comparador durante o estudo mostra uma tendência a ser um medicamento menos seguro, não importando as características de severidade desses eventos.

Os biológicos efalizumab e infliximab mostraram resultados estatisticamente significativos frente a placebo, indicando maior taxa de eventos no grupo biológicos. Já se conhece hoje em dia o perfil preocupante de segurança do efalizumab a longo prazo, tanto que em diversos países foi retirado do mercado devido à constatação de eventos adversos graves seguidos do seu uso por longo tempo. Os resultados de segurança a curto prazo para o efalizumab não são capazes de identificar esse tipo de evento adverso, porém mostra uma tendência à um perfil menos seguro deste medicamento. O infliximab é um anti-TNF α com perfil de eficácia elevado, porém algumas características fazem dele uma tecnologia para a qual o uso deve ser ponderado. Além de poder produzir os eventos adversos relacionados à classe de anticitocinas Anti-TNF α a longo prazo, o infliximab é um anticorpo não humano (não 100%) e, talvez por esse fato, venha a desenvolver eventos adversos menos graves, porém em maior número, a curto prazo, como demonstrado nesta meta-análise. Além disso, espera-se que o infliximab estimule o desenvolvimento de anti-anticorpos anti-infliximab em menos tempo, devido à característica de ser um anticorpo não humano.

Como nos demais biológicos não houve diferença estatisticamente significativa em comparação com o placebo, estes medicamentos parecem ser relativamente seguros a curto prazo, entretanto o infliximab e o efalizumab quando utilizados deverão ser monitorados com maior frequência e cautela.

A avaliação de eventos adversos graves é realizada concomitante a dos demais eventos adversos. Dentre aqueles eventos gerais, separa-se aqueles considerados severos e que podem levar o paciente a risco de morte, sequelas ou hospitalização. Os ensaios clínicos não relatam quais são os eventos adversos sérios, porém resumem o aparecimento deles no desfecho avaliado como “Eventos Adversos Sérios”.

Os resultados encontrados nas meta-análises diretas de todos os biológicos não foram estatisticamente significativos em comparação com placebo, mostrando que a curto prazo, os biológicos não têm tendência de produzir problemas mais graves (considerando um tempo de até 12 semanas).

Este resultado, entretanto não afirma que os biológicos não desenvolvem eventos graves, mas que a monitorização para esses desfechos deve se acentuar após o período de 12 semanas.

A dor de cabeça é um dos desfechos mais relatados nos ensaios clínicos dos biológicos. Ainda que a dor de cabeça seja um evento possivelmente não relacionado ao medicamento, alguns dos resultados sugeriram que alguns biológicos aumentam a incidência de dor de cabeça.

Os medicamentos efalizumab e etanercept mostraram medidas de efeito superiores a do placebo e estatisticamente significativas, indicando que a dor de cabeça pode ser um evento adverso característico desses dois tratamentos. Os demais biológicos não apresentaram diferença estatística com o placebo. Portanto, pacientes que utilizam efalizumab e etanercept devem ser alertados sobre a possibilidade da ocorrência de cefaléias durante o tratamento.

Náusea também foi um evento adverso bastante relatado nos ensaios clínicos dos biológicos. Este desfecho pode influenciar, por exemplo, na tolerabilidade do tratamento pelos pacientes, já que o desconforto gerado por este evento adverso desestimula a utilização do medicamento.

Dentre os biológicos que avaliam este desfecho, o efalizumab foi o único que apresentou taxas significativamente superiores deste evento adversos na meta-análise. Mais uma vez o efalizumab vem se destacando como medicamento biológico menos seguro, ainda que em curto prazo de utilização. O desenvolvimento de náusea pode ser avaliado pelo clínico e, eventualmente tratado como sintoma decorrente do uso da medicação.

Um desfecho de segurança particularmente importante é o de infecções. Os biológicos são comumente associados a infecções devido à característica de imunossupressão, em algum grau, provocado por esses medicamentos. A preocupação com reativação de tuberculose latente torna-se um dos critérios mandatórios de monitoramento para sua utilização.

Para o desfecho “Infecções”, em até 24 semanas, nenhum biológico avaliado apresentou medida de efeito com diferença estatisticamente significativa, porém o infliximab, o efalizumab e ustekinumab mostraram uma tendência a terem maiores efeitos (maior número de pacientes com infecção) nos grupos biológicos do que no grupo placebo. De fato, é possível que com a utilização a curto prazo não haja suficiente diminuição dos componentes imunes para que se culmine em um desfecho infeccioso, porém o alerta continua para utilização a longo prazo.

Dentre os tipos de infecções descritas durante os ensaios clínicos, a infecção do trato respiratório superior foi a mais incidente. Ainda que não tenha

havido diferença significativa entre placebo e biológicos para o desfecho de infecções em geral, a ocorrência deste tipo específico de patologia apresentou resultados significativos.

Houve diferença estatística entre biológico e placebo para o adalimumab, que apresentou maior taxa de infecção do trato respiratório superior no grupo teste do que no grupo controle, apontando o protagonismo das infecções como evento adverso típico dos biológicos. Um cuidado cada vez maior deve ser tomado com o aumento do tempo de exposição ao medicamento.

Alguns desfechos de segurança mais graves, como "Câncer Cutâneo" e "Eventos Cardiovasculares" foram avaliados nos estudos do ustekinumab na fase controlada. Pacientes que utilizam biológicos parecem ter risco aumentado de desenvolvimento desses dois eventos. Alguns estudos reafirmam esse fato, principalmente com uso prolongado desses medicamentos. Nossa avaliação se deu para utilização a curto prazo.

Os resultados mostraram que a utilização a curto prazo não predispõe os pacientes a desenvolverem estes eventos, já que não houve diferença estatística entre os pacientes do grupo placebo e do grupo tratamento. Entretanto, com relação ao desfecho de eventos cardiovasculares, o placebo não apresentou qualquer evento, enquanto que o grupo tratado com ustekinumab apresentou um evento, apontando uma tendência de risco que deve ser avaliada em estudos de farmacovigilância.

O desenvolvimento de anticorpo antinuclear, torna o paciente propenso a desenvolver outras doenças autoimunes ou reações autoimunes, como lupus eritematoso, o processo chamado de "lupus induzido por droga", portanto o desenvolvimento de ANA decorrente da medicação também pode ser considerado um evento grave.

O desenvolvimento de Anticorpos Antinucleares (ANA) foi avaliada pelos estudos do infliximab no período controlado. Em apenas 24 semanas de exposição já se obteve valor estatisticamente significativo para desenvolvimento desse tipo reação no grupo tratado com infliximab. Isso mostra a relevância do desfecho, pois a incidência do desfecho se deu ainda em tratamento de curto prazo. O valor global da meta-análise é homogêneo e não cruza a linha da nulidade, demonstrando consistência no resultado. Por isso o infliximab deve ser utilizado com cautela, sempre avaliando laboratorialmente o desenvolvimento desses anticorpos.

A tolerabilidade foi avaliada através do desfecho de abandono por eventos adversos. Além da eficácia e da segurança de uma tecnologia, o perfil de tolerabilidade é determinante para incorporação ou não nos protocolos de tratamentos, pois a efetividade do tratamento pode ser comprometida em caso de intolerabilidade.

Em relação ao resultado deste desfecho para todas as meta-análises não houve problemas de heterogeneidade, portanto os valores são consistentes. Para os medicamentos avaliados, tivemos dois resultados estatisticamente significativos, que são o da meta-análise do infliximab e da meta-análise do ustekinumab, entretanto, com interpretações diferentes. O infliximab teve mais abandonos por eventos adversos que o grupo placebo, ou seja, de acordo com a meta-análise o infliximab foi menos tolerável que o grupo placebo. O ustekinumab teve menos abandonos ao tratamento do que o grupo placebo, ou seja, o placebo foi menos tolerado do que o tratamento com ustekinumab.

O infliximab tem um regime de administração mais complexo que o ustekinumab. O paciente necessita de administração ambulatorial endovenosa lenta semanalmente. Isso pode gerar descontentamento por parte do paciente e desestimulá-lo a continuar o tratamento. Além do mais, o infliximab mostrou que causa mais eventos adversos do que placebo em até 24 semanas, o que pode favorecer ao abandono do tratamento.

O ustekinumab tem administração subcutânea e o paciente pode fazer a administração em casa, além do mais, essa administração ocorre nas semanas 0, 4 e depois somente a cada 12 semanas, o que permite uma facilidade de administração maior ao paciente. O fato de o grupo placebo ter um maior número de pacientes que abandonaram o estudo pode ter sido devido a um desfecho de falha terapêutica, o qual pode ter como consequência a piora no quadro clínico, fato que desestimula o paciente a continuar utilizando a substância.

Os demais biológicos não tiveram significância estatística em relação ao placebo para o desfecho de tolerabilidade. O infliximab, portanto, parece necessitar de melhor acompanhamento do tratamento para que haja boa adesão à terapêutica.

Como as meta-análises diretas permitem apenas inferência estatística entre biológico e placebo, devido ao esquema utilizado nos estudos clínicos primários, com placebo como controle, a meta-análise indireta realizada através do método de meta-análise de múltiplos tratamentos (*Mixed Treatment Comparison - MTC*) se

mostrou como uma ferramenta importante para estabelecer comparações entre os tratamentos que não existiam na literatura. O placebo foi utilizado como comparador comum na elaboração dos resultados. Neste caso, pudemos utilizar dados, inclusive de medicamentos que só possuíam um estudo clínico publicado, aumentando o número de tecnologias a serem comparadas. Vale lembrar que esses medicamentos com apenas um estudo, normalmente são estudos menores e com menos pacientes e que podem levar a uma maior inconsistência dos resultados, porém, não devem ser desconsiderados das análises. Para os resultados de eficácia, foram utilizados os desfechos PASI 75 e PASI 90, que são aqueles que melhor representam a melhora clínica do paciente e também são os mais utilizados nos ensaios clínicos.

Para o desfecho PASI 75, todos os medicamentos mostraram significância estatística na comparação com placebo, o que é um fator importante, pois demonstra consistência com as meta-análises diretas, as quais também resultaram em valores significativos de medida de efeito PASI-75 para todos os medicamentos avaliados. Com relação à medida de eficácia entre os medicamentos, o infliximab na dose de 5mg reafirmou seu caráter de medicamento eficaz, já que em nenhuma comparação teve valores de eficácia que superassem com significância estatística o infliximab. Este biológico, nesta dose, apresentou significativa superioridade em relação a vários medicamentos, entre eles o ustekinumab 45mg, ainda que não tenha havido diferença estatisticamente significativa entre os infliximab e o ustekinumab em suas maiores doses. A partir dos desfechos de PASI 75, foi possível ter uma ideia de quais medicamentos são mais eficazes para o tratamento da psoríase de placa, sendo que o infliximab em dose 5mg/kg, o ustekinumab em dose de 90mg e o adalimumab em dose de 80 seguido de 40mg foram os medicamentos que tiveram mais valores eficácia superiores em comparação com outros biológicos.

É interessante comparar os valores de infliximab, um anti-TNF α humanizado, com o adalimumab, também anti-TNF α , porém humano. Através do mecanismo de ação, esperaríamos um resultado muito semelhante entre os dois medicamentos, ou, poderíamos até supor uma medida de eficácia maior para o adalimumab, já que se trata de um anticorpo monoclonal totalmente humano, entretanto, o que se observa na prática é o contrário. Para eficácia, o infliximab apresenta valores superiores ao do adalimumab, ainda que sejam ambos medicamentos que inibem a ação da mesma enzima, através do mesmo mecanismo

de ação. Apesar de ainda não ser possível explicar com detalhes a razão molecular dessa diferença de eficácia, talvez ela esteja relacionada com variações de epítomos alvo para os quais as anticitocinas estão direcionadas.

Com a finalidade de estabelecer uma ordem de medida de efeito de eficácia, o ranqueamento dos biológicos para psoríase foi possível de ser realizado com base no desfecho PASI-75. Cada biológico apresentava uma probabilidade de ocupar posições de 1 a 16 no ranking. O infliximab em ambas as doses, seguido do ustekinumab em ambas as doses, apresentaram as maiores probabilidades de ocupar os primeiros lugares, seguidos do certolizumab e adalimumab nas maiores doses. Estes dados nos oferecem uma evidência de fácil interpretação sobre quais os melhores biológicos para o principal desfecho de eficácia, constituindo-se em uma importante ferramenta norteadora da decisão clínica.

Com relação à robustez dos resultados, é importante salientar, para evitar vieses, que devido à característica do método probabilístico meta-análises com número pequeno de pacientes apresentam maior incerteza dos resultados, ainda que os valores de consistência da rede tenham sido considerados bons. Golimumab teve uma amostra de paciente muito inferior a dos outros estudos de medicamentos já aprovados para a psoríase. O mesmo raciocínio se aplica ao briakinumab. O fato de o briakinumab ter ficado em penúltimo lugar no ranking, ganhando apenas do placebo em relação à medida de efeito de eficácia para PASI-75, provavelmente seja em decorrência dessa característica. O briakinumab, apesar de apresentar bons resultados no seu único ensaio clínico de fase II, era subdividido em muitos subgrupos com poucos pacientes, fazendo variar grandemente seus resultados na meta-análise indireta, devido à abordagem probabilística do método.

Também foram realizadas comparações indiretas para verificar se há diferenças significativas nos perfis de segurança entre os biológicos. Com relação à segurança, foram avaliados entre si os medicamentos que trouxeram valores de “Eventos Adversos Sérios” e “Qualquer Evento Adverso”. Os resultados destas meta-análises de múltiplos tratamentos nos permitem inferir com mais facilidade quais dentre os biológicos são os menos seguros, com base nos desfechos analisados.

Na MTC de “Eventos Adversos Sérios”, nenhum resultado forneceu valores significativos, nem mesmo contra placebo, fato este que corrobora os resultados da

meta-análise direta para o mesmo desfecho, mostrando, portanto, consistência dos resultados.

Para o desfecho “Qualquer Evento Adverso”, o infliximab se mostrou novamente menos seguro em comparação com o placebo, mas também em comparação com outros medicamentos como ustekinumab nas duas doses. Isto evidencia que o perfil de segurança do infliximab em até 24 semanas é realmente pior que o do ustekinumab. O adalimumab na dose de 40mg se mostrou muito seguro, com relação ao desfecho de “Qualquer Evento Adverso”, pois o resultado se mostrou significativamente menor frente a vários medicamentos e contra placebo.

Em relação ao ranqueamento de segurança foi utilizado o desfecho de “Qualquer Evento Adverso”. O adalimumab na dose de 40mg se estabeleceu em último lugar do ranking. Isto significa que este biológico é o que apresenta menos eventos adversos. Já o briakinumab mostrou valores que o apontaram como inseguro para o desfecho de “Qualquer Evento Adverso” na meta-análise de múltiplos tratamentos. No caso do ranqueamento, briakinumab ficou em 1º lugar, sendo considerado, a partir da análise dos dados, o menos seguro de todos. Vale lembrar que a amostragem do estudo do ustekinumab era pequena e o nível de certeza estatística deste resultado pode estar severamente prejudicado. O mesmo não vale para o infliximab, que contém um número grande de estudos e uma taxa de incerteza estatística menor. Este medicamento ficou em segundo lugar, seguido do efalizumab, os dois medicamentos que mostraram resultados realmente mais preocupantes nas análises diretas, fato que reforça o valor estatístico da meta-análise indireta.

O assunto relacionado à psoríase e a utilização de biológicos para o seu tratamento é atualmente um tema popular nas revistas científicas. Um número grande de estudos é produzido sobre o tema a cada ano. Já se sabe de novos fármacos sendo testados ainda em fases experimentais iniciais, novas perspectivas de biológicos em diferentes administrações, com diferentes mecanismos de ação e por isso reforçamos a necessidade da avaliação criteriosa desses estudos e da compilação de seus resultados em estudos secundários como Revisões Sistemáticas e meta-análises que se atualizem, pelo menos, anualmente.

Todos os problemas sistêmicos decorrentes da psoríase fazem com que se considere a utilização dos biológicos cada vez mais precocemente. Esses problemas estão relacionados com as **comorbidades presentes**, como obesidade e problemas

cardiovasculares, **deformações** em casos ungueais e artropáticos e **diminuição da qualidade de vida** e **incapacitação** para realizar atividades cotidianas. Alguns protocolos estabelecem que a utilização dos biológicos, em alguns casos, não deve necessariamente, aguardar a evolução para a forma grave da doença. Claro que estas decisões devem levar em conta custos e benefícios .

Nosso trabalho agrega evidências para escolha da tecnologia *biológico* em relação ao perfil de eficácia e segurança aguda destes medicamentos. Os biológicos apresentam perfil de segurança marcado pela ausência de toxicidade em órgãos alvo, sobretudo considerando-se nefro e hepatotoxicidade, que são as principais dificuldades encontradas na utilização dos tratamentos sistêmicos não biológicos, como a ciclosporina e o metotrexato. Além disso, em geral o perfil de eficácia supera grandemente o destas terapias. Entretanto, apesar dessas características, nem tudo são vantagens no que concerne o uso dos biológicos. Com relação à segurança, a evidência de toxicidade crônica decorrente, principalmente de efeitos imunossupressores, traz novos obstáculos e alertas a serem contornados. As evidências de associação dos biológicos com **infecções sérias**, como reativação de tuberculose, **processos neoplásicos**, como câncer cutâneo, **problemas cardiovasculares**, desenvolvimento de **doenças desmielinizantes**, e **encefalopatias** agregam novos fatores de risco a serem considerados na utilização desta nova tecnologia .

O perfil de segurança a curto prazo estabelecido por esta Revisão Sistemática com meta-análises demonstra tendências de perfis de segurança e tolerabilidade para os tratamento em até 24 semanas. Alguns dos medicamentos avaliados neste estudo já foram retirados do mercado, como é o caso de efalizumab, que demonstrou aqui perfil preocupante de segurança também a curto prazo.

A tecnologia dos biológicos se coloca como um recurso caro, que gera significativo impacto nos orçamentos dos sistemas de saúde. Alguns países, como Brasil, insistem em não dispor dos biológicos em seus protocolos terapêuticos por considerar a tecnologia cara demais para o sistema de saúde, entretanto o seu uso se faz por via judicial no país, o que acaba gerando mais custos e a possibilidade de utilização inadequada da tecnologia. Por isso, estudos farmacoeconômicos são fundamentais para confecção de protocolos clínicos que garantam o uso racional desses medicamentos, através de uma alocação de recursos efetiva .

Sobre limitações com relação a eficácia, outro fator importante diz respeito à universalidade e manutenção da resposta. Apesar dos valores de eficácia encontrados nos ensaios clínicos a curto prazo, vem-se observando que uma parcela dos pacientes não responde satisfatoriamente ao tratamento, provavelmente devido à variabilidade genética da população, que influencia na ação da terapia. Também se observa em estudos não controlados que, em alguns pacientes, o sucesso de resposta ao biológico não se mantém por longo tempo, provavelmente como consequência da resposta imunológica do paciente contra o medicamento, ou seja desenvolvimento de anticorpos anti-biológicos .

Essa série de limitações recentemente constatadas sobre os biológicos, somada a evidências fornecidas por este estudo de revisão sistemática com meta-análises aponta que a utilização dessa tecnologia na clínica deve ser feita racionalmente, sendo mandatório que se tome decisões embasando-se em **evidências de qualidade**, considerando-se as **características individuais** dos pacientes, adaptando **regimes posológicos**, levando-se em conta possibilidades de **associações medicamentosas** e realizando-se **monitoramento periódico** desses pacientes para avaliar resultados de eficácia e segurança em cada um deles .

Este trabalho possui algumas limitações, pois, ainda que não tenha sido o objetivo deste trabalho, ele não compara outros tratamentos não biológicos, sendo portanto impossível inferir sobre superioridade ou não dos biológicos sobre os demais tratamentos sistêmicos. Alguns valores não puderam ser comparados devido à divergência de apresentação matemática dos resultados entre os ensaios clínicos, principalmente com relação aos desfechos de variáveis quantitativas contínuas. Nossa Revisão Sistemática foi realizada compilando informações de ensaios clínicos publicados até 2011, sendo necessária atualização a partir de 2013.

6. CONCLUSÃO

- A Revisão Sistemática de ensaios clínicos randomizados e duplo cego foi realizada e permitiu uma avaliação da evidência global sobre os biológicos utilizados para psoríase moderada a grave. Os ensaios clínicos randomizados publicados desde o início dos anos 2000 são de fase II ou III e comparam biológicos contra placebo, sendo que já foram testados pelo menos treze fármacos biológicos para o tratamento da psoríase moderada a grave nesses estudos. Os ensaios clínicos utilizam diferentes métodos de avaliação de eficácia, entretanto, a grande maioria estipula o PASI 75 como padrão ouro para a avaliação da melhoria clínica.
- As meta-análises diretas dos dados obtidos a partir dos ensaios clínicos demonstram que os biológicos avaliados são todos mais eficazes do que o placebo para psoríase em regime terapêutico de até 24 semanas. Estas tecnologias se mostraram superiores ao placebo para os principais desfechos de eficácia avaliados com os instrumentos PASI e PGA. Também mostraram eficácia superior para os desfechos que avaliam a terapêutica na apresentação artropática da doença.
- De acordo com os resultados das meta-análises diretas de segurança, os biológicos não apresentam diferença estatística com placebo para eventos adversos sérios. Entretanto, alguns biológicos desenvolveram significativamente mais eventos adversos quaisquer, em até 24 semanas de tratamento. Os medicamentos infliximab e efalizumab apresentaram esses valores significativos para os eventos adversos em geral, demonstrando uma tendência a serem os biológicos menos seguros em tratamento de curto prazo.
- As meta-análises diretas apontaram que os biológicos são tão toleráveis quanto placebo, com exceção de um biológico que apresentou resultados estatisticamente significativos de abandono do tratamento por evento adverso. O biológico ustekinumab mostrou valores significativos de maior tolerabilidade

quando comparado com placebo. O infliximab mostrou valores significativos de intolerabilidade quando comparado com placebo.

- As comparações de múltiplos tratamentos permitiram inferir, dentre os biológicos, aqueles que apresentaram melhor perfil de eficácia e segurança para o tratamento da psoríase em até 24 semanas. O infliximab na dosagem de 5mg/kg/semana apresentou melhor perfil de eficácia de acordo com os valores de PASI 90 e PASI 75 contra efalizumab e etanercept nas menores doses. Também foi superior ao ustekinumab em sua menor dose para o desfecho de PASI 75. Em relação ao mesmo desfecho, o adalimumab em sua maior dose foi superior ao efalizumab, alefacept e etanercept na maior dose, porém foi inferior ao infliximab em qualquer dose. O medicamento alefacept foi inferior a todos os biológicos para o desfecho PASI 75, com exceção do etanercept em sua menor dose, na qual não houve diferença estatisticamente significativa. O infliximab na dose de 5mg/kg/semana teve mais eventos adversos quaisquer do que o ustekinumab em todas as dosagens. O adalimumab na dosagem de 40mg apresentou melhor perfil de segurança para o desfecho de “Qualquer Evento Adverso” em relação a todos os biológicos, com exceção do certolizumab. Para o desfecho “Eventos Adversos Graves” não houve diferenças estatísticas entre os biológicos comparados entre si.
- Na análise de ranqueamento o biológico com melhor perfil de eficácia foi o infliximab, seguido do ustekinumab, em qualquer dose. O briakinumab e o alefacept tiveram os piores resultados de eficácia no ranqueamento. O biológico com melhor perfil de segurança, segundo o ranqueamento, foi o adalimumab, na dose de 45mg, seguido do certolizumab. Briakinumab e infliximab 5mg apresentaram os piores perfis de segurança para o desfecho analisado.

Os realizadores deste trabalho sugerem como biológico de melhor perfil, considerando eficácia, segurança e tolerabilidade, o medicamento Ustekinumab. Entre os Anti- TNF- α , o infliximab demonstrou melhor eficácia, entretanto sugerimos acompanhamento rigoroso dos pacientes que utilizarem esta medicação para

promover adesão e prevenir eventos adversos relacionados com o uso da medicação.

Sugerimos também a não utilização dos medicamentos Alefacept, por seu perfil de ineficácia e Efalizumab por seu perfil de insegurança.

Consideramos que no contexto do sistema único de saúde o adalimumab deve ser o medicamento de primeira escolha, devido ao seu perfil de eficácia e segurança e também devido à maior experiência clínica acumulada com os anti-TNF- α . Consideramos que o medicamento ustekinumab pode ser a segunda escolha em casos de intolerância ou ineficácia do adalimumab, pois é um medicamento com o melhor perfil de segurança e tolerabilidade a curto prazo de acordo com as nossas avaliações. Além do mais, o adalimumab e o ustekinumab são medicamentos com mecanismos de ação (alvos terapêuticos) diferentes, o que faz aumentar as chances de sucesso terapêutico da substituição em caso de intolerabilidade ou ineficácia da primeira escolha biológica.

REFERÊNCIAS

APÊNDICES

Apêndice 01 – Estratégias de busca nas bases de dados

COHCRANE:

Busca Pelo Nome do Medicamento:

#1 (psoriasis):ti,ab,kw

#2 ((clinical AND trial) OR random* OR random allocation OR therapeutic use):ti,ab,kw

#3 (NOME DO BIOLÓGICO):ti,ab,kw

#4 (review):pt

#1 AND #2 AND #3 AND NOT #4

Busca pelo Código do Medicamento:

(código com hífen OR código sem hífen):ti,ab,kw

EMBASE:

Busca Pelo Nome do Medicamento:

((clinical trial or random* or random allocation) and psoriasis and NOME DO BIOLÓGICO

Busca pelo Código do Medicamento:

((clinical trial or random* or random allocation) and (CÓDIGO COM HIFEN OR CÓDIGO SEM HIFEN) and psoriasis

INTERNATIONAL PHARMACEUTICS ABSTRACTS (IPA):

Busca Pelo Nome do Medicamento:

((clinical AND trial) OR random* OR random allocation) and psoriasis and NOME DO BIOLÓGICO

Busca pelo Código do Medicamento:

((clinical AND trial) OR random* OR random allocation) and (CÓDIGO COM HIFEN OR CÓDIGO SEM HIFEN) and psoriasis

LILACS:

Busca Pelo Nome do Medicamento:

Pesquisa via formulário iAH:

psoriase

or psoriasis

and NOME DO BIOLÓGICO

[Palavras]

Busca pelo Código do Medicamento:

(código com hífen OR código sem hífen)

MEDLINE:

Busca Pelo Nome do Medicamento:

((clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) OR clinical trials[MeSH Terms] OR clinical trial[Publication Type] OR random*[Title/Abstract] OR random allocation[MeSH Terms] OR therapeutic use[MeSH Subheading]) AND psoriasis AND NOME DO BIOLÓGICO not review [pt]

Busca pelo Código do Medicamento:

(código com hífen OR código sem hífen)

SCOPUS:

Busca Pelo Nome do Medicamento:

TITLE-ABS-KEY((clinical AND trial) OR random* OR random allocation OR therapeutic use) AND psoriasis AND NOME DO BIOLÓGICO

Busca pelo Código do Medicamento:

TITLE-ABS-KEY((clinical AND trial) OR random* OR random allocation OR therapeutic use) AND (CÓDIGO COM HÍFEN **OR** CÓDIGO SEM HÍFEN) AND psoriasis

SCIELO:

Busca Pelo Nome do Medicamento:

((clinical trial) OR random* OR random allocation OR therapeutic use) AND Psoriasis

Busca pelo Código do Medicamento:

(código com hífen OR código sem hífen)

WEB OF SCIENCE:

Busca Pelo Nome do Medicamento:

TS=(((clinical AND trial) OR random* OR random allocation OR therapeutic use) AND Psoriasis AND NOME DO BIOLÓGICO)

Busca pelo Código do Medicamento:

TS=(((clinical AND trial) OR random* OR random allocation OR therapeutic use) AND (CÓDIGO COM HÍFEN **OR** CÓDIGO SEM HÍFEN) AND Psoriasis)

SCIENCE DIRECT

Busca Pelo Nome do Medicamento:

TITLE-ABS-KEY((clinical AND trial) OR random* OR random allocation OR therapeutic use) AND psoriasis AND NOME DO BIOLÓGICO

Busca pelo Código do Medicamento:

TITLE-ABS-KEY (código com hífen OR código sem hífen)

Apêndice 02 – Quadro de Estudos Excluídos

EXCLUÍDOS	MOTIVO
Atteno 2010	Não contempla os Critérios de Inclusão
Bagel 2011	Resumo
Barker 2008	Não contempla os Critérios de Inclusão
Bosiigngham	Estudo não Encontrado
Cafardi	Estudo não Encontrado
Cantrell	Estudo não Encontrado
Caro 2003	Resumo
Choy	Estudo não Encontrado
Crowley 2011	Resumo
Dummont	Estudo não Encontrado
Elewski 2004	Resumo
Ellis 2003	Não contempla os Critérios de Inclusão
Feldman 2004a	Resumo
Finlay 2003	Não contempla os Critérios de Inclusão
Fleischer 2007	Resumo
Freundlich 2009	Não contempla os Critérios de Inclusão
Gladman 2007	Não contempla os Critérios de Inclusão
Goedkoop 2004	Não contempla os Critérios de Inclusão
Gordon	Estudo não Encontrado
Gordon 2006	Não contempla os Critérios de Inclusão
Gordon 2008	Não contempla os Critérios de Inclusão
Gordon 2008	Open-Label
Gordon 2010	Não contempla os Critérios de Inclusão
Gordon 2010	Open-Label
Gordon 2011	Não contempla os Critérios de Inclusão
Gordon 2011	Open-Label
Gottlieb	Estudo não Encontrado
Gottlieb	Estudo não Encontrado
Gottlieb	Estudo não Encontrado
Gottlieb 2004a	Resumo
Gottlieb 2005	Resumo
Gottlieb 2005a	Resumo
Gottlieb 2006	Não contempla os Critérios de Inclusão
Gottlieb 2011	Resumo
Griffiths	Estudo não Encontrado
Griffiths	Estudo não Encontrado
Hamilton 2008	Não contempla os Critérios de Inclusão
Hu 2011	Não contempla os Critérios de Inclusão
Hutas	Estudo não Encontrado
Igarashi 2010	Não contempla os Critérios de Inclusão
Jung 2010	Não contempla os Critérios de Inclusão
Kaur 2008	Não contempla os Critérios de Inclusão
Kavanaugh 2010	Resumo
Kimbal 2010	Não contempla os Critérios de Inclusão
Kimbal 2010 a	Não contempla os Critérios de Inclusão
Kimball	Estudo não Encontrado
Kimball	Estudo não Encontrado
Kirby 2002	Não contempla os Critérios de Inclusão
Krueger	Estudo não Encontrado
Krueger	Estudo não Encontrado
Krueger	Estudo não Encontrado

Krueger 2006	Resumo
Krueger 2006a	Não contempla os Critérios de Inclusão
Krueger 2010	Resumo
Kruger	Estudo não Encontrado
Langley	Estudo não Encontrado
Langley	Estudo não Encontrado
Langley 2005	Resumo
Langley 2011	Não contempla os Critérios de Inclusão
Langley 2011a	Não contempla os Critérios de Inclusão
Lebwohl 2010a	Resumo
Lebwohl 2010b	Não contempla os Critérios de Inclusão
Leonardi	Estudo não Encontrado
Leonardi 2007	Resumo
Martínez-Abundis/2007	Os desfechos não são comparáveis com os estudos selecionados
Mazzocchi/2010	Não contempla os Critérios de Inclusão
Mazzocchi/2010	JADAD menor que 3 e os desfechos não são comparáveis com os estudos selecionados
McInnes	Estudo não Encontrado
Mease	Estudo não Encontrado
Mease	Estudo não Encontrado
Mease/2006	Open-Label
Meillili/2005	Resumo
Melilli	Estudo não Encontrado
Melilli	Estudo não Encontrado
Menter	Estudo não Encontrado
Menter	Estudo não Encontrado
Menter	Estudo não Encontrado
Menter/2006	Não contempla os Critérios de Inclusão
Menter/2007a	Resumo
Menter/2010b	Não contempla os Critérios de Inclusão
Menter/2011	Resumo
Nakagawa	Estudo não Encontrado
Nash 2006	Carta sobre o Estudo do Mease 2006 a (Sinopse de Artigo)
National Horizon Scanning	Estudo não Encontrado
Ortonne	Estudo não Encontrado
Paller	Estudo não Encontrado
Papoutsaki	Estudo não Encontrado
Papp	Estudo não Encontrado
Papp 2004	Resumo
Papp 2006	Open-Label
Papp 2008a	Resumo
Papp 2011	Resumo
Papp 2011a	Resumo
Papp 2011b	Resumo
Prinz	Estudo não Encontrado
Randazzo	Estudo não Encontrado
Reddy 2010	Não contempla os Critérios de Inclusão
Reich	Estudo não Encontrado
Reich 2008a	Resumo
Reich 2011	Resumo
Reich 2011a	Resumo
Reich 2011b	Resumo
Rinald 2005	Open-Label
Ring	Estudo não Encontrado
Saurat	Estudo não Encontrado

Sofen 2011	Resumo
Spadaro 2008	Não contempla os Critérios de Inclusão
Sterry	Estudo não Encontrado
Sterry	Estudo não Encontrado
Sterry 2006	Open-Label
Stone 2004	Resumo
Strober 2010	Resumo
Strober 2011	Resumo
Strohal 2010	Não contempla os Critérios de Inclusão
Thaci	Estudo não Encontrado
Thaci 2010	Não contempla os Critérios de Inclusão
Toth 2008	Open-Label
Tyring	Estudo não Encontrado
Tyring 2007	Não contempla os Critérios de Inclusão
Tyring 2009	Não contempla os Critérios de Inclusão
Tyring 2011	Resumo
Van de Kerkhof	Estudo não Encontrado
Van Kuijk 2010	Não contempla os Critérios de Inclusão
Varma 2008	Open-Label
Wallace	Estudo não Encontrado
White 2009	Não contempla os Critérios de Inclusão
Wu 2008	Resumo
Yeilding	Estudo não Encontrado
Youn 2010	Resumo
Youn 2010a	Resumo
Zhou 2010	Não contempla os Critérios de Inclusão

Apendice 03 – Referências dos estudos excluídos

ATTENO, M. *et al.* Comparison of effectiveness and safety of infliximab, etanercept, and adalimumab in psoriatic arthritis patients who experienced an inadequate response to previous disease-modifying antirheumatic drugs. **Clinical rheumatology**, v. 29, n. 4, p.399-403, 2010.

BAGEL, J. *et al.* Etanercept therapy for moderate to severe plaque psoriasis with involvement of the scalp. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 64, n. 2, p.AB150, 2011.

BARKER, J. *et al.* Improvement in the Dermatology Life Quality Index for patients with psoriatic arthritis when treated with etanercept. **British Journal of Dermatology**, v., n., p.P30, 2008.

BOSSINGHAM, D. *et al.* Results Of A Phase II Study Investigating The Efficacy Of Abatacept In Patients With Psoriatic Arthritis. **Internal Medicine Journal**, v., n., p.7, 2010.

CAFARDI, J. A. *et al.* The safety and efficacy of high-dose alefacept compared with a loading dose of alefacept in patients with chronic plaque psoriasis. **Skinmed**, v. 7, n. 2, p.67-72, 2008.

CANTRELL, W.; CAPELA, J.; ELEWSKI, B. The safety and efficacy of high-dose alefacept (30 mg for 12 weeks) compared with a loading dose of alefacept (30 mg for 6 weeks followed by 15 mg for 6 weeks) in patients with plaque psoriasis. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v., n., p.AB209, 2006.

CARO, I. *et al.* Efficacy and safety of ENBREL(R) (Etanercept) in patients with psoriasis: results of a 24-week US phase III study. v., n., p.140, 2003.

CHOY, E. *et al.* **In patients with psoriatic arthritis receiving adalimumab, improvement in psoriasis is associated with long-term inhibition of radiographic progression.** British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology Annual Meetings 2009. Glasgow, United Kingdom 2009.

CROWLEY, J. *et al.* Health-related quality of life in patients with moderate to severe psoriasis: Effects of treatment with ABT-874 versus etanercept or placebo. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 64, n. 2 (Suppl 1), p.AB160, 2011.

DUBERTRET, L. *et al.* Clinical experience acquired with the efalizumab (Raptiva((R))) (CLEAR) trial in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: results from a phase III international randomized, placebo-controlled trial. **British Journal of Dermatology**, v. 155, n. 1, p.170-181, 2006.

DUMONT, F. J. BMS-188667 (Bristol-Myers Squibb). **IDrugs**, v. 2, n. 12, p.1336-1352, 1999.

ELEWSKI, B. *et al.* Efficacy And Safety Of Etanercept In Patients With Psoriasis: Results Of A Global Phase Iii Study. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 50, n. 3 SUPPL 1, p.P159, 2004.

ELLIS, C. N.; MORDIN, M. M.; ADLER, E. Y. Effects of alefacept on health-related quality of life in patients with psoriasis - Results from a randomized, placebo-controlled phase II trial. **American Journal of Clinical Dermatology**, v. 4, n. 2, p.131-139, 2003.

FELDMAN, S. *et al.* The quality of life of patients with severe psoriasis treated with infliximab. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 50 n. 3 Suppl 1, p.P2, 2004.

FELDMAN, S. R.; MENTER, A.; KOO, J. Y. Improved health-related quality of life following a randomized controlled trial of alefacept treatment in patients with chronic plaque psoriasis. **British Journal of Dermatology**, v. 150, n. 2, p.317-326, 2004.

FINLAY, A. Y. *et al.* Intramuscular alefacept improves health-related quality of life in patients with chronic plaque psoriasis. **Dermatology (Basel, Switzerland)**, v., n. 4, p.307-315, 2003. Disponível em:<<http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clcentral/articles/818/CN-00437818/frame.html>>. Acesso em: 06.2011

FLEISCHER, A. *et al.* The use of high-dose (30 mg/week) alefacept in patients with chronic plaque psoriasis: P2726. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 56, n. 2 Suppl 2, p.AB180, 2007.

FREUNDLICH, B. *et al.* Results of a randomized, double-blind study to evaluate the efficacy and safety of etanercept in patients with psoriasis and psoriasis and psoriatic arthritis: the PRESTA Trial. **Internal Medicine Journal**, v., n. S2, p.A55, 2009. Disponível em:<<http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clcentral/articles/658/CN-00758658/frame.html>>. Acesso em 05.2011

GLADMAN, D. D. *et al.* Adalimumab improves joint-related and skin-related functional impairment in patients with psoriatic arthritis: patient-reported outcomes of the Adalimumab Effectiveness in Psoriatic Arthritis Trial. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 66, n. 2, p.163-168, 2007.

GOEDKOP, A. Y. *et al.* Early effects of tumour necrosis factor alpha blockade on skin and synovial tissue in patients with active psoriasis and psoriatic arthritis. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v., n. 7, p.769-773, 2004. Disponível em:<<http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clcentral/articles/722/CN-00481722/frame.html>>. Acesso em: 06.2011

GORDON, K. *et al.* Efficacy and safety in patients with psoriasis treated continuously with adalimumab for approximately 3 years. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 62, n. 3 Suppl 1, p.AB140, 2010a.

GORDON, K. *et al.* Sustained efficacy of ustekinumab for the treatment of moderate to severe psoriasis in initial responders continuing with maintenance therapy through year 3. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 64, n., p.AB156, 2011.

GORDON, K. *et al.* Efficacy and safety results from a phase III, randomized controlled trial comparing two dosing regimens of ABT-874 to placebo in patients with moderate to severe psoriasis. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v., n., p.30-31, 2010b.

GORDON, K. B. *et al.* Long-term continuous maintenance therapy with CNTO 1275 (anti-IL-12/23p40) as treatment for psoriasis: Phase 3 trial results. **American Academy of Dermatology: Poster Abstracts**, v. 58, n. 2, p.AB4-AB4, 2008.

GORDON, K. B. *et al.* Clinical response in psoriasis patients discontinued from and then reinitiated on etanercept therapy. **Journal of Dermatological Treatment**, v. 17, n. 1, p.9-17, 2006.

GOTTLIEB, A. *et al.* Safety and efficacy of efalizumab therapy for elderly patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 52, n. 3 Suppl 1, p.P194, 2005a.

GOTTLIEB, A. *et al.* Infliximab: One-year phase III results. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v., n., p.AB11, 2006a.

GOTTLIEB, A. *et al.* **Efficacy and safety results of ABT-874 versus etanercept and placebo in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis** 2011.

GOTTLIEB, A. *et al.* Treatment with etanercept improves patient-reported outcomes in patients with moderate to severe psoriasis. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 52, n. 3 Suppl 1, p.P201, 2005b.

GOTTLIEB, A. *et al.* Infliximab phase III results: every 8 week versus as needed maintenance therapy. v., n., p.170, 2005c.

GOTTLIEB, A. B. *et al.* Etanercept monotherapy in patients with psoriasis: A summary of safety, based on an integrated multistudy database. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 54, n. 3, p.S92-S100, 2006b.

GOTTLIEB, A. B. *et al.* Phase II, randomized, placebo-controlled study of CNTO 1275, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in psoriatic arthritis. **Arthritis and Rheumatism**, v. 56, n. 12, p.4310-4310, 2007.

GRIFFITHS, C. *et al.* Results of a worldwide phase 3 etanercept psoriasis trial utilizing a dose step-down regimen: P03.9. v., n., p.250, 2004.

GRIFFITHS, C. *et al.* A PHASE 3, MULTICENTER, RANDOMIZED STUDY COMPARING USTEKINUMAB AND ETANERCEPT FOR THE TREATMENT OF MODERATE TO SEVERE PLAQUE PSORIASIS. **Acta Dermato-Venereologica**, v. 89, n. 5, p.584-585, 2009.

HAMILTON, T. *et al.* Safety of efalizumab therapy in patients with moderate to severe psoriasis - An open-label extension of a phase IIIb trial. **Drug Safety**, v. 31, n. 8, p.715-726, 2008.

HU, C. *et al.* Informative dropout modeling of longitudinal ordered categorical data and model validation: application to exposure-response modeling of physician's global assessment score for ustekinumab in patients with psoriasis. **Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics**, v. 38, n. 2, p.237-260, 2011.

A human anti-interleukin-12 monoclonal antibody [ABT 874] * appears to be effective for the treatment of patients with moderate-to-severe psoriasis. **Inpharma weekly**, v., n., p.10, 2007.

HUTAS, G. Golimumab, a fully human monoclonal antibody against TNFalpha. **Current Opinion in Molecular Therapeutics**, v. 10, n. 4, p.393-406, 2008.

IGARASHI, A. *et al.* A randomized, double-blind placebo-controlled study of ustekinumab in Japanese patients with moderate to severe plaque psoriasis. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 24, n., p.P038, 2010.

Infliximab: maintenance therapy improves HRQOL in psoriasis. **Inpharma weekly**, v., n., p.19, 2006.

JUNG, N. *et al.* An open-label pilot study of the efficacy and safety of anakinra in patients with psoriatic arthritis refractory to or intolerant of methotrexate (MTX). **Clinical rheumatology**, v. 29, n. 10, p.1169-1173, 2010.

KAUR, M. *et al.* Open label trial of alefacept in palmoplantar pustular psoriasis. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 19, n. 2, p.97-100, 2008.

KAVANAUGH, A. *et al.* Effect of ustekinumab on physical function and health-related quality of life in patients with psoriatic arthritis: a randomized, placebo-controlled, phase II trial. **Current Medical Research and Opinion**, v. 26, n. 10, p.2385-2392, 2010.

KEMPENI, J. Preliminary results of early clinical trials with the fully human anti-TNF α monoclonal antibody D2E7. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 58 Suppl 1, n., p.170-172, 1999.

KIMBALL, A. *et al.* Underdiagnosis and undertreatment of cardiovascular risk factors among patients with moderate to severe psoriasis: Results from phase III ustekinumab clinical trials. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 62, n. 3 Suppl 1, p.AB124, 2010a.

KIMBALL, A. *et al.* Efficacy of ustekinumab is sustained through 3 years of treatment for patients with moderate-to-severe psoriasis maintained on q12 week dosing based on body weight. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV**, v. 24, n., p.20, 2010b.

KIMBALL, A. B.; GORDON, K. B.; VALDES, J. M. Safety and efficacy of the fully human IL-12/-23 monoclonal antibody, ABT-874, in the treatment of moderate to severe plaque psoriasis: Results from a Phase II trial. **Journal of Investigative Dermatology**, v. 127, n., p.321, 2007.

KIRBY, B. Alefacept significantly reduces psoriasis area and severity in people with chronic plaque psoriasis. **Evidence-based Healthcare**, v. 6, n. 1, p.39-40, 2002.

KRUEGER, G. *et al.* Results of a Phase n study of CNTO 1275 in the treatment of psoriasis: P38. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v., n., p.AB10, 2006a.

KRUEGER, G. *et al.* Psoriasis treatment with a human anti-interleukin (IL)-12/IL-23 monoclonal antibody resulted in a significant quality of life improvement: FC13.7. v., n., p.55, 2005.

KRUEGER, G. G. *et al.* Results of a Phase II study of CNTO 1275 in the treatment of psoriasis. **American Academy of Dermatology: Poster Abstracts**, v. 54, n. 3, p.AB10-AB10, 2006b.

KRUEGER, G. G. *et al.* Patients with psoriasis respond to continuous open-label etanercept treatment after initial incomplete response in a randomized, placebo-controlled trial. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 54, n. 3, p.S112-S119, 2006c.

KRUEGER, G. G. *et al.* Results of a phase II study of CNTO 1275 in the treatment of psoriasis. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 21, n., p.52-52, 2007.

KRUEGER, J. *et al.* Determining the extent to which clinically effective treatment, ustekinumab or etanercept, reverses the molecular disease profile of psoriatic skin: Comparisons of lesional, non-lesional and normal skin. **Journal of Investigative Dermatology**, v. 130, n., p.S59, 2010.

KRUGER, K. Combination treatment with whole human monoclonal TNF- α antibodies D2E7 and Methotrexat (MTX). **Z Rheumatol**, v., n. Suppl 3, p.17, 2000.

LANGLEY, R. *et al.* Long-term safety and efficacy of adalimumab in the treatment of moderate to severe chronic plaque psoriasis: FC13.3. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 52, n. 3, p.P2, 2005a.

LANGLEY, R. *et al.* Long-term safety and efficacy of ABT-874 for the treatment of moderate to severe psoriasis: Interim analysis from an open-label extension study. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 64, n. 2, p.AB148-AB148, 2011a.

LANGLEY, R. *et al.* Phase II study of a human anti-interleukin (IL)-12/IL-23 monoclonal antibody in the treatment of psoriasis: FC13.8. v., n., p.55-56, 2005b.

LANGLEY R, S. D. Treatment of Chronic Plaque Psoriasis by Targeting CD45RO+ Memory-Effector T Lymphocytes: A Randomized Phase II Trial of Alefacept (AmeviveTM). Abstract 305 The 31st Annual Meeting of the European Society for Dermatological Research. **Journal of Investigative Dermatology**, v., n. 3, p.816, 2001.

LANGLEY, R. G. *et al.* Patient-reported outcomes in pediatric patients with psoriasis undergoing etanercept treatment: 12-week results from a phase III randomized controlled trial. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 64, n. 1, p.64-70, 2011b.

LEBWOHL, M. *et al.* Efficacy and safety of a second adalimumab treatment cycle in psoriasis patients who relapsed after adalimumab discontinuation or dosage reduction. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 62, n., p.AB129, 2010a.

LEBWOHL, M. *et al.* Impact of weight on the efficacy and safety of ustekinumab in patients with moderate to severe psoriasis: Rationale for dosing recommendations. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 63, n. 4, p.571-579, 2010b.

LEONARDI, C. *et al.* Phase IV study to evaluate the safety and efficacy of efalizumab for treatment of hand and foot psoriasis: P532. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 56, n. 2, p.AB48, 2007.

LEONARDI, C. *et al.* Sustained improvement in skin disease-specific quality of life in patients with moderate to severe psoriasis receiving ustekinumab maintenance therapy: Long-term results from PHOENIX 1. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 64, n., p.AB149, 2011.

MARTINEZ-ABUNDIS, E. *et al.* Effect of etanercept on insulin secretion and insulin sensitivity in a randomized trial with psoriatic patients at risk for developing type 2 diabetes mellitus. **Archives of Dermatological Research**, v. 299, n. 9, p.461-465, 2007.

MAZZOCCOLI, G. *et al.* Anti-tumor necrosis factor-alpha therapy and changes of flow-mediated vasodilatation in psoriatic and rheumatoid arthritis patients. **Internal and Emergency Medicine**, v. 5, n. 6, p.495-500, 2010.

MCINNES, I. *et al.* Golimumab administered every four weeks as a subcutaneous injection in psoriatic arthritis: Nail, enthesitis, and dactylitis response in the randomized, placebo-controlled, go-reveal study. **British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology**, v., n., 2009.

MEASE, P. *et al.* The effect of adalimumab treatment for moderate to severe psoriasis on concurrent response for both psoriasis and psoriatic arthritis. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 60, n. 3, p.AB 178, 2009a.

MEASE, P. *et al.* Abatacept in psoriatic arthritis: Results of a phase II study. **Arthritis and Rheumatism**, v. 60, n., p.1260, 2009b.

MEASE, P. J. *et al.* Continued inhibition of radiographic progression in patients with psoriatic arthritis following 2 years of treatment with etanercept. **Journal of Rheumatology**, v. 33, n. 4, p.712-721, 2006.

MELILLI, L.; SHIKIAR, R.; THOMPSON, C. Quality of life improvement as measured by EQ-5D is consistent with clinical response in moderate to severe plaque psoriasis patients treated with adalimumab: P06.8. **Value in Health**, v. 8, n. 6, p.A147, 2005.

MELILLI, L.; ZHONG, J.; FINLAY, A. Rapid improvement in functional limitations of patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis treated with adalimumab: P2902. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v., n., p.AB223, 2006.

MELILLI, L.; SHIKIAR, R.; THOMPSON, C. Minimum clinically important difference in Dermatology Life Quality Index in moderate to severe plaque psoriasis patients treated with adalimumab: P2894. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v., n., p.AB221, 2006.

MENTER, A.; SASSO, E.; GU, Y. Relationship between effectiveness of restarting adalimumab and degree of psoriasis activity after a period of discontinuation. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 60, n. 3, p.AB183 2009.

MENTER, A. *et al.* Infliximab therapy improves patient productivity among those with moderate to severe psoriasis: P2715. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 56, n. 2 Suppl 2, p.AB178, 2007.

MENTER, A. *et al.* Adalimumab reduces symptoms of depression in patients with moderate to severe psoriasis. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 60, n. 3, p.AB 167, 2009.

MENTER, A. *et al.* Health-related quality of life outcomes in patients with moderate to severe psoriasis treated with ABT-874 versus etanercept or placebo. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 64, n. 2 SUPPL 1, p.AB 160, 2011.

MENTER, A. *et al.* The efficacy of multiple courses of alefacept in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 54, n. 1, p.61-63, 2006.

MENTER, A. *et al.* Efficacy and safety results of ABT-874 vs. Etanercept and placebo in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 24, n. S4, 2010a.

MENTER, A. *et al.* The effect of adalimumab on reducing depression symptoms in patients with moderate to severe psoriasis: A randomized clinical trial. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 62, n. 5, p.812-818, 2010b.

NAKAGAWA, H. *et al.* Ustekinumab improves quality of life in Japanese patients with moderate to severe plaque psoriasis: P 039. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v., n., 2010.

NASH, P. Alefacept plus methotrexate for psoriatic arthritis. **Nature Clinical Practice: Rheumatology**, v. 2, n. 9, p.470 - 471, 2006.

NATIONAL HORIZON SCANNING, C. ABT-874 for moderate-to-severe chronic plaque psoriasis (Structured abstract). **Birmingham: National Horizon Scanning Centre (NHSC)**, v., n., 2008.

ORTONNNE, J.-P. *et al.* Safety and efficacy of subcutaneous certolizumab pegol, a new anti-TNF[alpha] monoclonal antibody, in patients with moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: Preliminary results from a double-blind, placebo-controlled trial: P21. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v., n., 2007.

PALLER, A. *et al.* Safety and efficacy of etanercept treatment in children and adolescents with plaque psoriasis: 96-week results of open-label extension study. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 62, n. 3, p.AB11, 2010.

PAPOUTSAKI, M. *et al.* Long-term efficacy and safety of infliximab in the treatment of patients affected by psoriasis and psoriatic arthritis: P-51. **British Journal of Dermatology**, v., n., p.47-48, 2008.

PAPP, K. *et al.* Safety of efalizumab in patients with psoriatic arthritis: results of a phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled study. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 50, n. 3 Suppl 1, p.P156, 2004a.

PAPP, K. *et al.* CNTO 1275 (anti-IL-12/23p40) treatment of psoriasis: Phase III trial results. **American Academy of Dermatology: Poster Abstracts**, v. 58, n. 2, p.AB122-AB122, 2008.

PAPP, K. *et al.* Comparison of benefit-risk profiles for adalimumab, methotrexate, and placebo in the treatment of moderate to severe psoriasis. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 62, n. 3, 2010.

PAPP, K. *et al.* Achieving long-term sustained response is associated with improvements in patient-reported outcomes in patients with psoriasis treated with ABT-874. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 64, n. 2 Suppl 1, p.AB160, 2011a.

PAPP, K. *et al.* Comparison of psoriasis sign and symptom reduction and complete clearance with adalimumab versus etanercept. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 64, n. 2 Suppl 1, p.AB153, 2011b.

PAPP, K. *et al.* Effects of ABT-874 treatment on health-related quality of life and work productivity and activity impairment in patients with psoriasis. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 64, n. 2 Suppl 1, p.AB155, 2011c.

PAPP, K. *et al.* Rapid and persistent improvement of psoriasis in patients with active psoriatic arthritis treated with infliximab: 24-week results of the impact 2 trial: P028. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v., n., 2004b.

PAPP, K. A. *et al.* Safety of efalizumab in adults with chronic moderate to severe plaque psoriasis: A phase IIIb, randomized, controlled trial. **International Journal of Dermatology**, v. 45, n. 5, p.605-614, 2006.

PRINZ, J. *et al.* Ustekinumab has a consistent efficacy and safety profile in patients with moderate to severe psoriasis: results from the PHOENIX 1 and 2 clinical trial programme: P-18. **British Journal of Dermatology**, v., n., 2009.

RANDAZZO, B. *et al.* Safety and efficacy results of a phase 3 study of etanercept monotherapy in patients with psoriasis: P101. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v., n., p.806-807, 2004.

REDDY, M. *et al.* Positive treatment effects of ustekinumab in psoriasis: analysis of lesional and systemic parameters. **The Journal of Dermatology**, v., n. 5, p.413-425, 2010.

REICH, K. *et al.* ABT-874 versus methotrexate in moderate to severe psoriasis: Effects on health-related quality-of-life outcomes. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 64, n. 2 Suppl 1, p.AB156, 2011a.

REICH, K. *et al.* Efficacy and safety of ABT-874 versus methotrexate in patients with moderate to severe psoriasis. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 64, n. 2 Suppl 1, p.AB147, 2011b.

REICH, K. *et al.* Long-term efficacy and safety of maintenance versus intermittent infliximab therapy for moderate to severe plaque-type psoriasis: The RESTORE2 trial. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 64, n. 2 SUPPL 1, p.AB 150, 2011c.

REICH, K. *et al.* Impact of depression and anxiety on employability and productivity in patients with moderate-to-severe psoriasis. **Value in Health**, v. 12, n. 7, p.A527, 2009a.

REICH, K. *et al.* Ustekinumab Reduces Work Limitations, Increases Work Productivity And Decreases Workdays Missed Due To Psoriasis In Patients With Moderate To Severe Psoriasis. **Value Health**, v. 11, n. 6, p.A626, 2010.

REICH, K. *et al.* Once-Weekly Administration of Etanercept 50 mg Improves Patient-Reported Outcomes in Patients with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. **Dermatology**, v. 219, n. 3, p.239-249, 2009b.

RINALDI, F. *et al.* Long term infliximab treatment for severe psoriatic arthritis: evidence of sustained clinical and radiographic response. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 64, n. 9, p.1375-1376, 2005.

RING, J. *et al.* The safety of efalizumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: results from the CLEAR study beyond 12 weeks: P06.87. v., n., p.183-184, 2005.

SAURAT, J. *et al.* Reducing the impact of psoriasis on patient quality of life with adalimumab: results from the CHAMPION study: P-59. **British Journal of Dermatology**, v., n., 2008.

SOFEN, H. *et al.* Ustekinumab improves overall skin response and health-related quality of life in a subset of moderate to severe psoriasis patients with psoriatic arthritis: Analysis of PHOENIX 1 and 2: P3346. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v., n., p.AB156, 2011.

SPADARO, A. *et al.* Life-table analysis of etanercept with or without methotrexate in patients with psoriatic arthritis. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 67, n. 11, p.1650-1651, 2008.

STERRY, W. *et al.* Safe psoriasis control: a comprehensive evaluation of psoriasis treatment efficacy analyzed in a multinational, randomized, placebo-controlled, phase III clinical trial for efalizumab: P107. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v., n., p.808-809, 2004.

STERRY, W. *et al.* Results of a randomized, double-blind study to evaluate the efficacy and safety of etanercept in patients with psoriasis and psoriatic arthritis: the PRESTA trial: P29. **British Journal of Dermatology**, v., n., p.1410-1412, 2008.

STERRY, W. *et al.* Clinical Experience Acquired with Raptiva (CLEAR) trial in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: results from extended treatment in an international, Phase III, placebo-controlled trial. **Journal Der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft**, v. 4, n. 11, p.947-956, 2006.

STONE, S. *et al.* Interpretation of positive patient response to efalizumab for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v., n., p.P157, 2004.

STROBER, B. *et al.* Pooled safety and efficacy results from two phase III trials comparing briakinumab with etanercept and placebo for the treatment of moderate to severe psoriasis: P3303. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v., n., p.AB146, 2011.

STROBER, B. *et al.* Levels of response of psoriasis patients with different baseline characteristics treated with etanercept: P2890. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v., n., p.AB220, 2006.

STROBER, B. *et al.* ABT-874 versus etanercept and placebo in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis: Efficacy and safety results. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 64, n. 2, p.AB155, 2010.

STROHAL, R. *et al.* Efficacy and safety of etanercept for the treatment of moderate-to-severe psoriasis when used with adjunctive topical therapy as needed: The PRISTINE Trial. **Journal of Investigative Dermatology**, v. 130, n., p.S68, 2010.

THACI, D. *et al.* Treatment of scalp psoriasis with adalimumab: results of the BELIEVE study: P-12. **British Journal of Dermatology**, v., n., 2009.

THACI, D. *et al.* A phase IIIb, multicentre, randomized, double-blind, vehicle-controlled study of the efficacy and safety of adalimumab with and without calcipotriol/betamethasone topical treatment in patients with moderate to severe psoriasis: the BELIEVE study. **British Journal of Dermatology**, v. 163, n. 2, p.402-411, 2010.

TOTH, D. P.; PAPP, K.; GRATTON, D. Long-term efficacy of up to 15 months' efalizumab therapy in patients with moderate-to-severe chronic plaque psoriasis. **Dermatologic Therapy**, v. 21, n., p.S6-14, 2008.

TYRING, S. *et al.* Updated pooled clinical trial safety experience with adalimumab for treatment of patients with moderate to severe psoriasis. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 60, n. 3, p.AB174-AB174, 2009.

TYRING, S. *et al.* Joint pain improvement in patients on etanercept therapy for moderate to severe psoriasis. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 64, n. 2, 2011.

TYRING, S. *et al.* Long-term safety and efficacy of 50 mg of etanercept twice weekly in patients with psoriasis. **Archives of dermatology**, v. 143, n. 6, p.719-726, 2007.

TYRING, S. *et al.* Results of a 2-year phase 3 study of safety and efficacy of etanercept 50 mg twice weekly: 48-Week PASI results in patients with psoriasis: P08.118. v., n., p.250-251, 2005.

VAN DE KERKHOF, P. *et al.* Long-term efalizumab therapy maintains efficacy in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis: P030. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v., n., 2004.

VAN KUIJK, A. W. *et al.* Soluble biomarkers of cartilage and bone metabolism in early proof of concept trials in psoriatic arthritis: effects of adalimumab versus placebo. **PLoS One**, v. 5, n. 9, p.e12556, 2010.

VARMA, R. *et al.* Safety and efficacy of subcutaneously administered efalizumab in adults with moderate-to-severe hand and foot psoriasis: An open-label study. **American Journal of Clinical Dermatology**, v., n., p.105-109, 2008.

WALLACE, K. *et al.* Quality of life in moderate to severe plaque psoriasis patients receiving 24 weeks of adalimumab therapy: P06.121. v., n., 2004.

WHITE, B.; HARRIS, B. Long-term safety profile of siplizumab, a humanized anti-CD2 monoclonal antibody, in subjects with chronic plaque psoriasis. **Internet Journal of Dermatology**, v., n., 2009.

WU, J. J. Interleukin-12, interleukin-23, and psoriasis: ABT-874 in clinical trials. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v., n., 2008.

YEILDING, N. *et al.* Results of a Phase II study of CNTO 1275 in the treatment of psoriasis. **Journal of Investigative Dermatology**, v. 127, n., p.S27-S27, 2007.

YOUN, J.-I. L. *et al.* Efficacy and safety of ustekinumab for the treatment of moderate-to-severe psoriasis: results of a phase 3 trial in Taiwanese and Korean patients. **The Journal of Dermatology**, v. 37, n. S1, p.121-122, 2010a.

YOUN, J.-I. L. *et al.* Ustekinumab rapidly improves quality of life in Korean and Taiwanese patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: week 12 results of phase 3 study: 90255. **The Journal of Dermatology**, v., n., 2010b.

ZHOU, H. H. *et al.* Population-Based Exposure-Efficacy Modeling of Ustekinumab in Patients With Moderate to Severe Plaque Psoriasis. **Journal of Clinical Pharmacology**, v. 50, n. 3, p.257-267, 2010.

Apendice 04 – Gráficos das metanálises diretas após a análise de sensibilidade

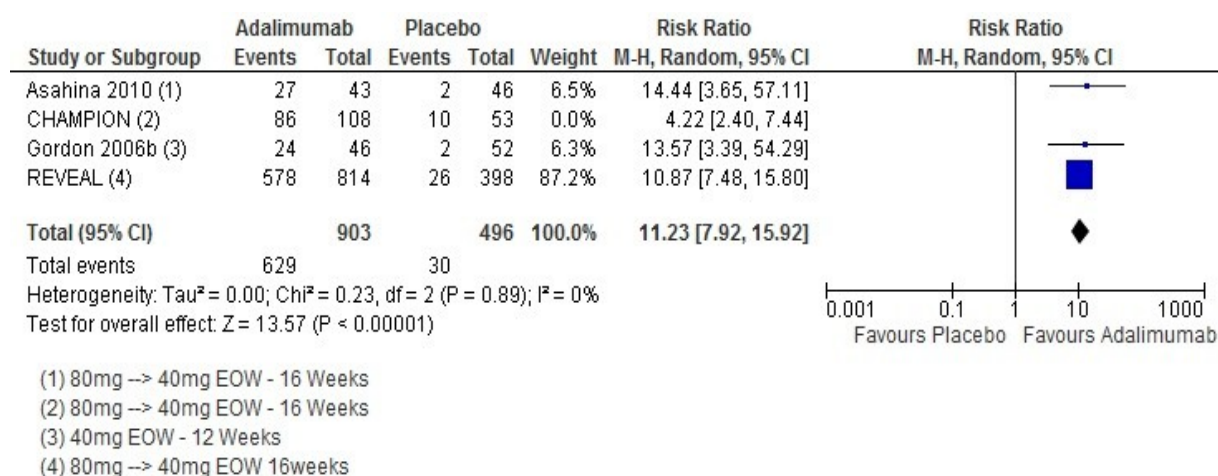


Gráfico 01: Metanálise do Adalimumab, para o desfecho PASI-75 desconsiderando o estudo CHAMPION
 Nota: O diamante expressa o resultado global da metanálise

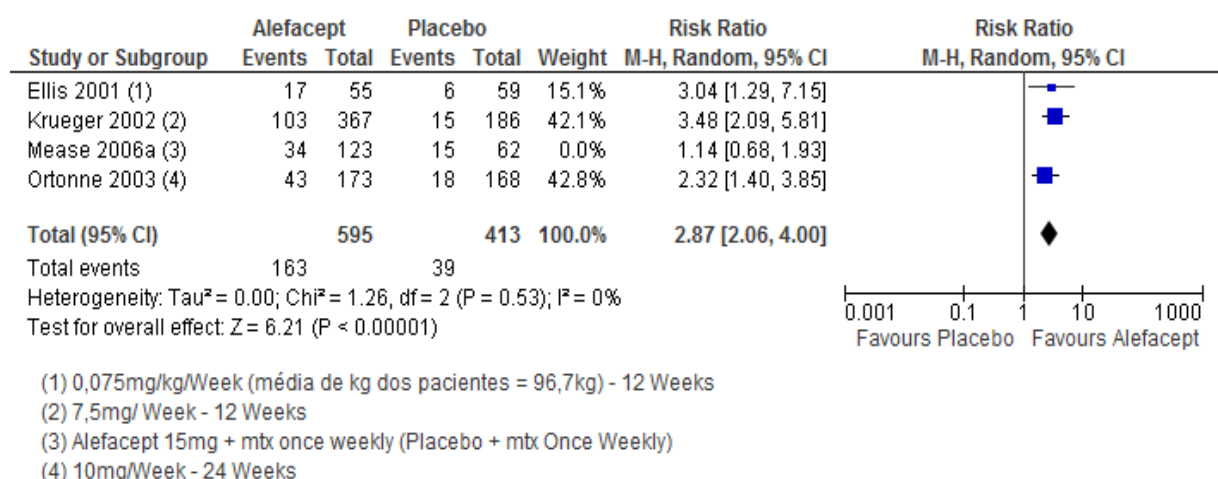
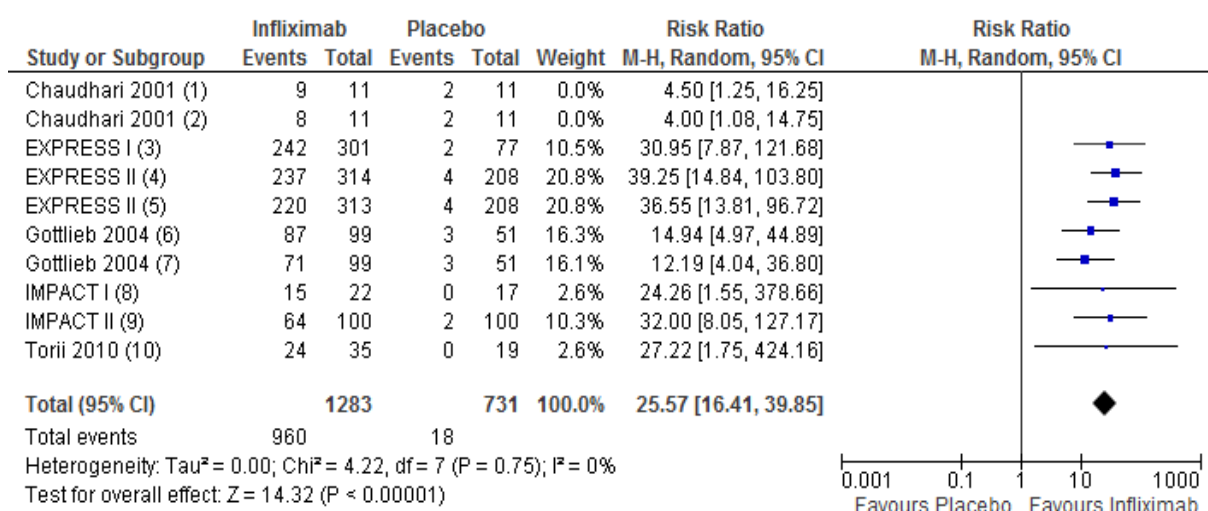


Gráfico 02 – Metanálise do Alefacept para o desfecho PASI-75 desconsiderando o estudo Mease 2006a



- (1) 5mg/kg/Week - 6 Weeks
 (2) 10mg/kg/Week - 6 Weeks
 (3) 5mg/kg/Week - 10 Weeks
 (4) 5mg/kg/Week - 10 Weeks
 (5) 3mg/kg/Week - 10 Weeks
 (6) 5mg/kg/Week - 10 Weeks
 (7) 3mg/kg/Week - 10 Weeks
 (8) 5mg/kg/Week - 16 Weeks
 (9) 5mg/kg/Week - 14 Weeks
 (10) 5mg/kg/Week - 10 Weeks

Gráfico 03: Metanálise do Infliximab para o desfecho PASI-75 desconsiderando o Estudo de Chaudhari-2001

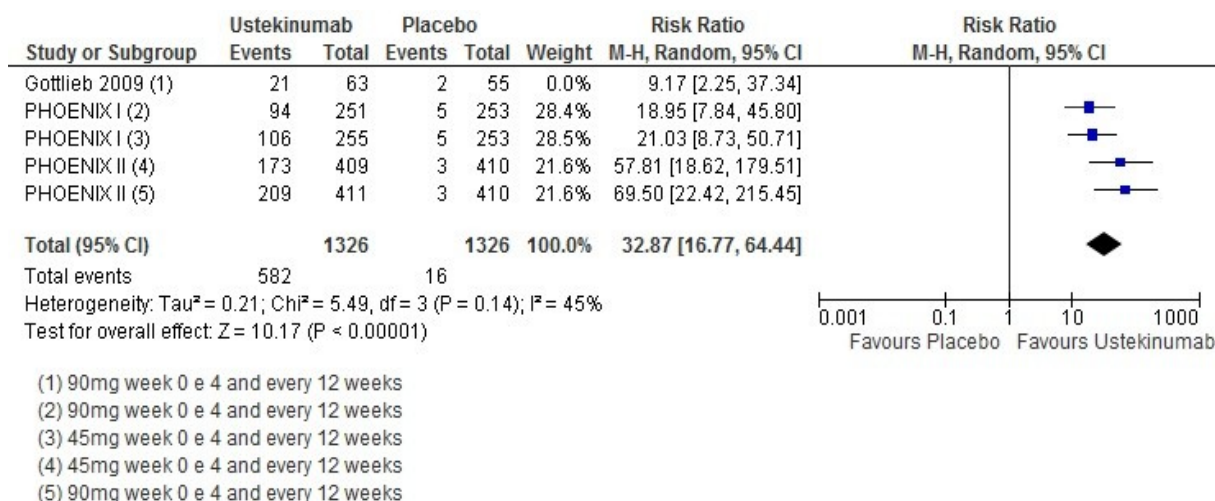


Gráfico 04: Metanálise do Ustekinumab para o desfecho PASI-90 desconsiderando o estudo de Gottlieb-2009.

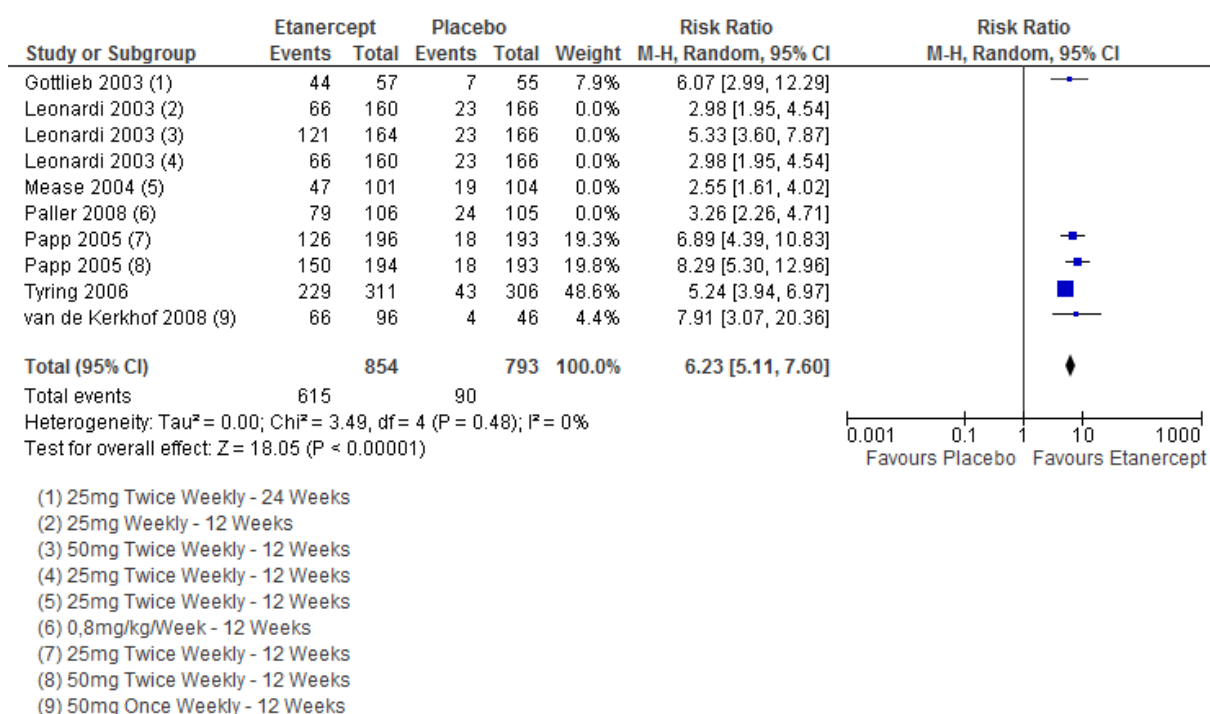


Gráfico 5: Metanálise do Etanercept para o desfecho PASI-50 desconsiderando oestudos de Leonardi-2003 em todas as dosagens, Mease-2004 e Paller-2008.

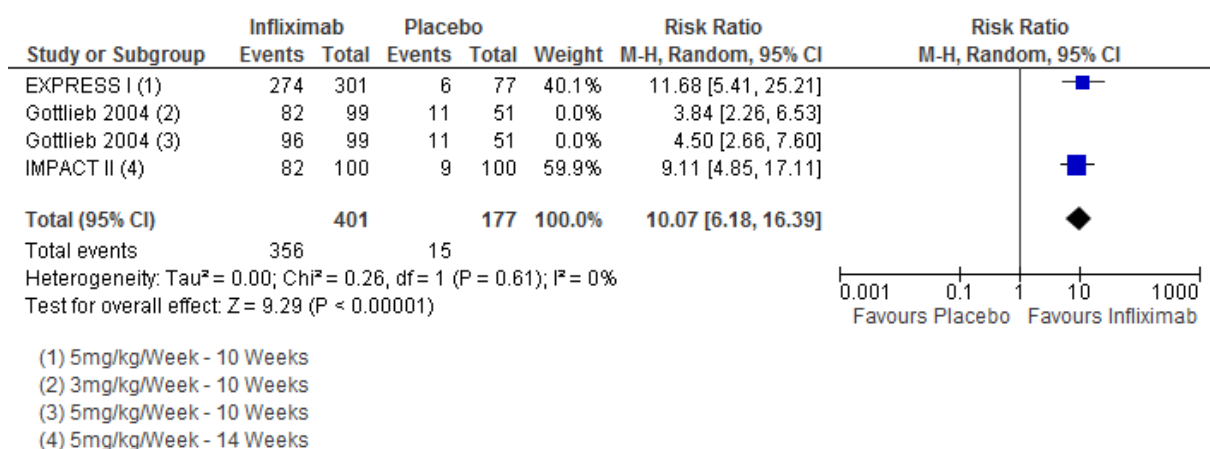


Gráfico 6: Metanálise do Infliximab para o desfecho PASI-50 desconsiderando oestudo de Gottlieb-2004 em todas as dosagens.

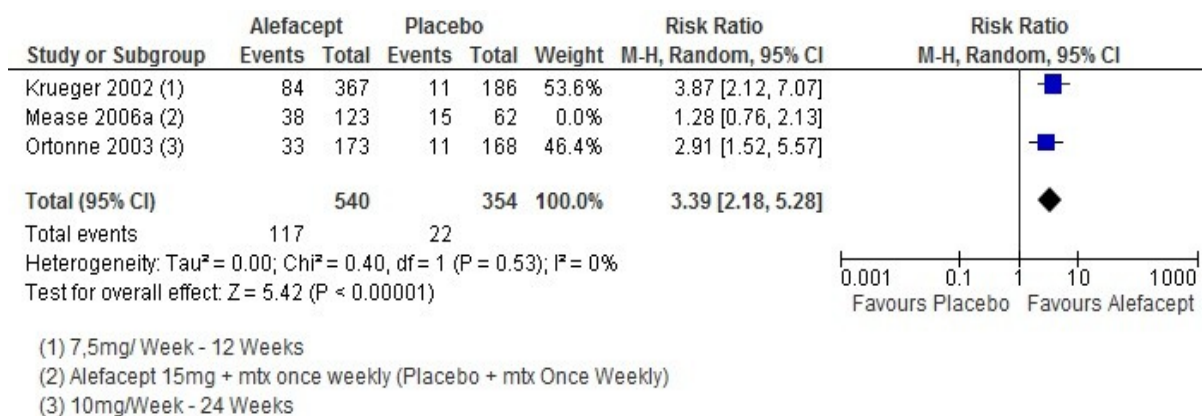


Gráfico 7: Metanálise do Alefacept para o desfecho PGA Cleared or Almost Cleared desconsiderando o estudo de Mease-2006

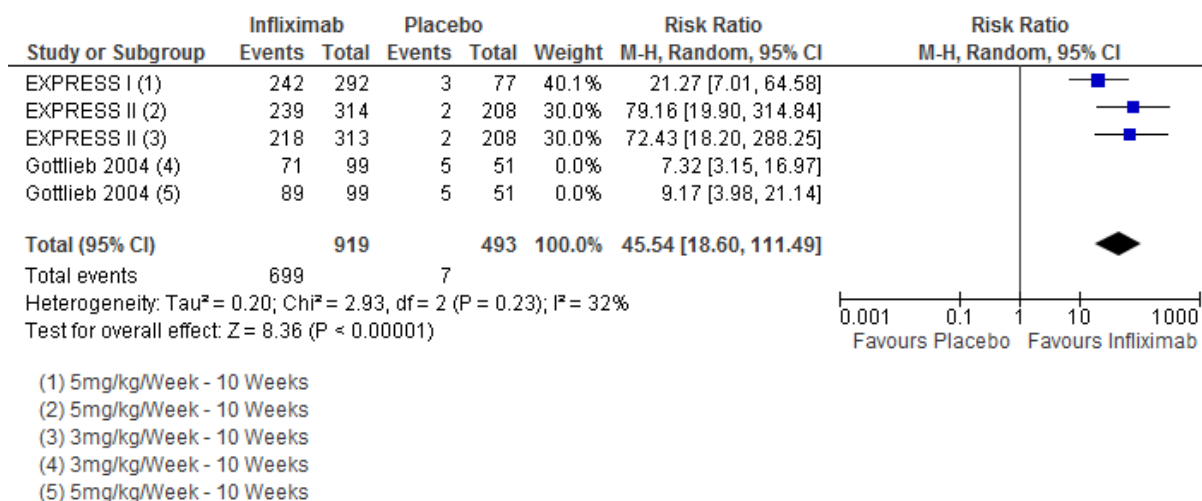


Gráfico 8: Metanálise do Infliximab para o desfecho PGA Cleared or Almost Cleared desconsiderando os Estudos de Gottlieb-2004

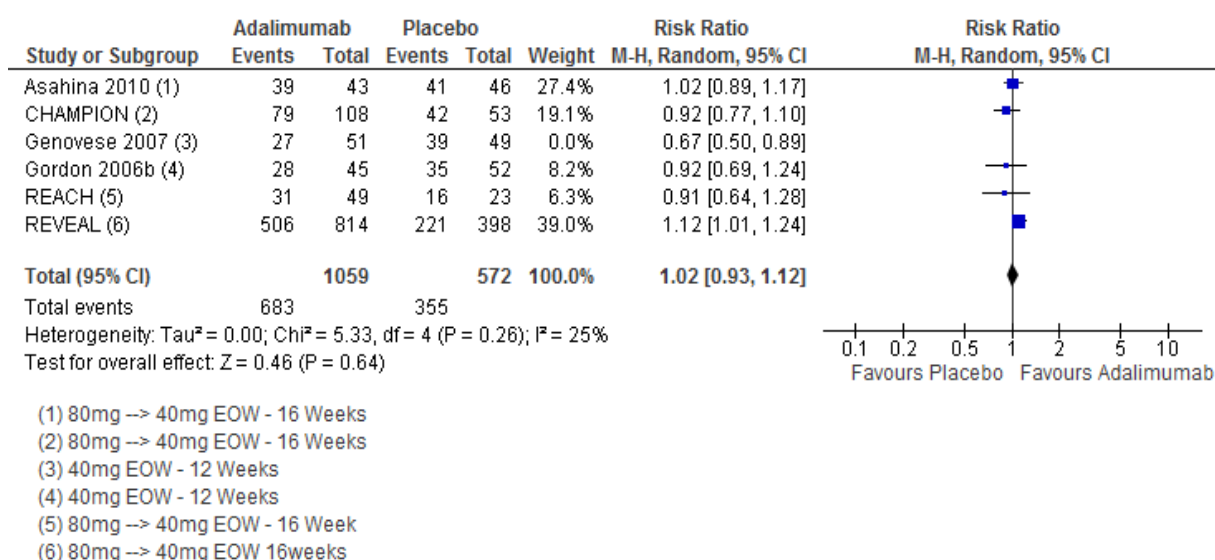


Gráfico 9: Metanálise do Adalimumab para o desfecho *Qualquer Evento Adverso* desconsiderando o estudo Genovese-2007

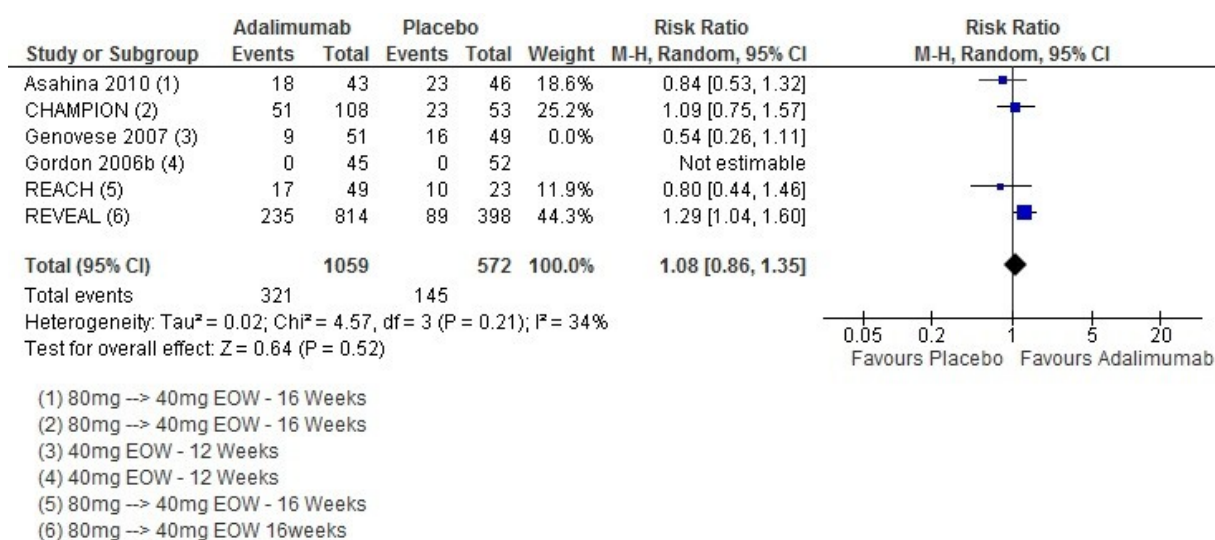


Gráfico 10: Metanálise do Adalimumab para o desfecho *Infecções* desconsiderando o estudo Genovese-2007

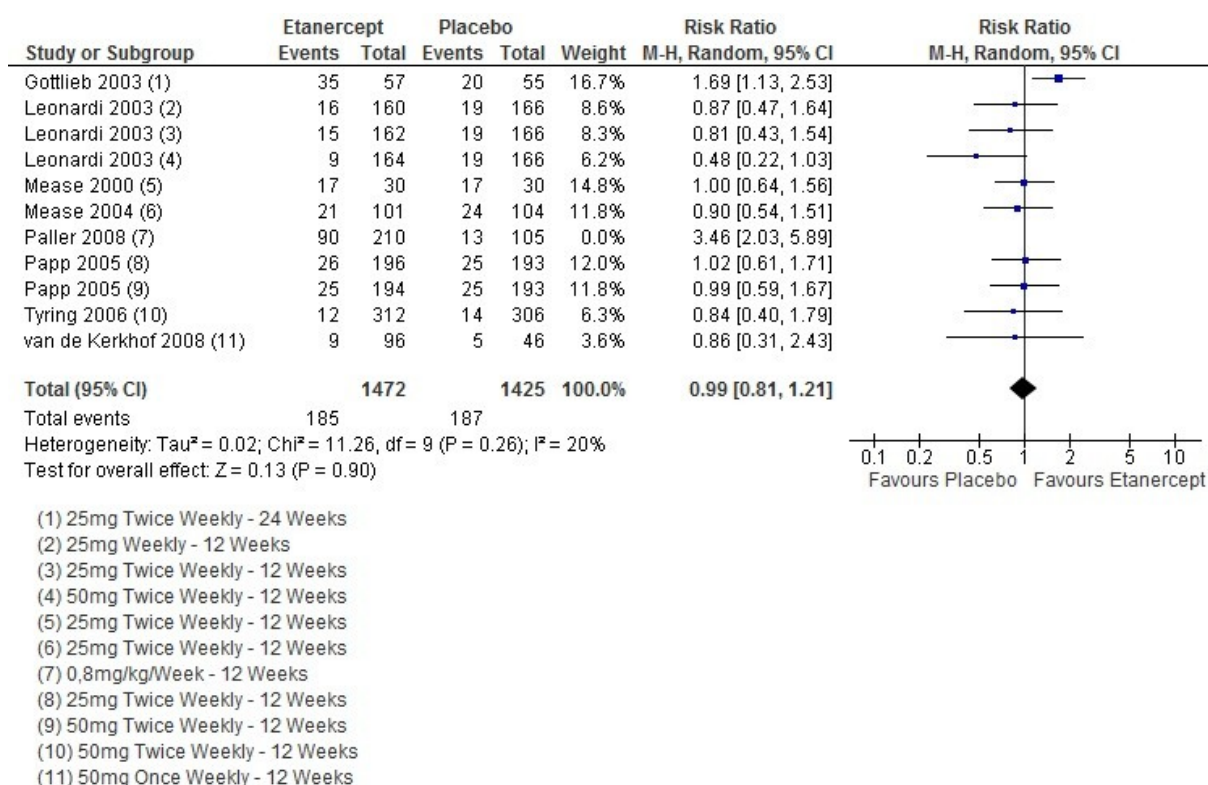


Gráfico11: Metanálise do Etanercept para o desfecho Infecção do Trato Respiratório Superior desconsiderando o estudo Paller-2008

Apendice 05 – Referências dos estudos incluídos

ANTONI, C. *et al.* Infliximab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis: results of the IMPACT 2 trial. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v., n. 8, p.1150-1157, 2005a. Disponível em:<<http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clcentral/articles/948/CN-00520948/frame.html>>. Acesso em: 07.2011

ANTONI, C. E. *et al.* Sustained benefits of infliximab therapy for dermatologic and articular manifestations of psoriatic arthritis: results from the infliximab multinational psoriatic arthritis controlled trial (IMPACT). **Arthritis and Rheumatism**, v., n. 4, p.1227-1236, 2005b. Disponível em:<<http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clcentral/articles/220/CN-00515220/frame.html>>. Acesso em: 07.2011

ANTONI, C. E. *et al.* Two-year efficacy and safety of infliximab treatment in patients with active psoriatic arthritis: findings of the Infliximab Multinational Psoriatic Arthritis Controlled Trial (IMPACT). **The Journal of Rheumatology**, v. 35, n. 5, p.869-876, 2008.

ASAHINA, A. *et al.* Adalimumab in Japanese patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis: Efficacy and safety results from a Phase II/III randomized controlled study. **Journal of Dermatology**, v. 37, n. 4, p.299-310, 2010.

BISSONNETTE, R. *et al.* Treatment of palmoplantar psoriasis with infliximab: a randomized, double-blind placebo-controlled study. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v., n., 2011.

CHAUDHARI, U. *et al.* Efficacy and safety of infliximab monotherapy for plaque-type psoriasis: a randomised trial. **Lancet**, v. 357, n. 9271, p.1842-1847, 2001.

CHRISTOPHERS, E. Targeting T-cell subsets to achieve remission. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 17 Suppl 2, n., p.6-11, 2003.

DUBERTRET, L. *et al.* Clinical experience acquired with the efalizumab (Raptiva((R))) (CLEAR) trial in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: results from a phase III international randomized, placebo-controlled trial. **British Journal of Dermatology**, v. 155, n. 1, p.170-181, 2006.

ELLIS, C. N.; KRUEGER, G. G.; ALEFACEPT CLINICAL STUDY, G. Treatment of chronic plaque psoriasis by selective targeting of memory effector T lymphocytes. **The New England journal of medicine**, v., n. 4, p.248-255, 2001. Disponível em:<<http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clcentral/articles/381/CN-00349381/frame.html>>. Acesso em: 08.2011

FELDMAN, S. R. *et al.* Infliximab improves health-related quality of life in the presence of comorbidities among patients with moderate-to-severe psoriasis. **British Journal of Dermatology**, v. 159, n. 3, p.704-710, 2008.

FELDMAN, S. R. *et al.* Infliximab treatment results in significant improvement in the quality of life of patients with severe psoriasis: a double-blind placebo-controlled trial. **British Journal of Dermatology**, v. 152, n. 5, p.954-960, 2005.

GENOVESE, M. C. *et al.* Safety and efficacy of adalimumab in treatment of patients with psoriatic arthritis who had failed disease modifying antirheumatic drug therapy. **Journal of Rheumatology**, v. 34, n. 5, p.1040-1050, 2007.

GLADMAN, D. *et al.* Infliximab therapy improves health-related quality of life in patients with psoriatic arthritis. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 52, n. 3 Suppl 1, p.P189, 2005.

GLADMAN, D. *et al.* Golimumab, a new, human, TNF alpha antibody, administered subcutaneously every 4 weeks in psoriatic arthritis patients: 104-week efficacy and safety results of the randomized, placebo-controlled GO-REVEAL study. **Internal Medicine Journal**, v. 40, n., p.35-36, 2010.

GORDON, K. B. *et al.* Treatment of psoriasis with alefacept - Correlation of clinical improvement with reductions of memory T-Cell counts. **Archives of dermatology**, v. 139, n. 12, p.1563-1570, 2003a.

GORDON, K. B. *et al.* Efalizumab for patients with moderate to severe plaque psoriasis: a randomized controlled trial. **JAMA**, v. 290, n. 23, p.3073-3080, 2003b.

GORDON, K. B. *et al.* Clinical response to alimumab treatment in patients with moderate to severe psoriasis: Double-blind, randomized controlled trial and open-label extension study. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 55, n. 4, p.598-606, 2006.

GOTTLIEB, A. *et al.* Safety of etanercept in an integrated multi-study database of patients with psoriasis. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 50, n. 3 Suppl 1, p.P158, 2004a.

GOTTLIEB, A. *et al.* Ustekinumab, a human interleukin 12/23 monoclonal antibody, for psoriatic arthritis: randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. **Lancet**, v. 373, n. 9664, p.633-640, 2009.

GOTTLIEB, A. B. *et al.* Infliximab monotherapy provides rapid and sustained benefit for plaque-type psoriasis. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v., n. 6, p.829-835, 2003a. Disponível em:<<http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clcentral/articles/058/CN-00438058/frame.html>>. Acesso em: 08.2011

GOTTLIEB, A. B. *et al.* Infliximab induction therapy for patients with severe plaque-type psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v., n. 4, p.534-542, 2004b. Disponível em:<<http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clcentral/articles/751/CN-00501751/frame.html>>. Acesso em: 08.2011

GOTTLIEB, A. B. *et al.* A randomized trial of etanercept as monotherapy for psoriasis. **Archives of dermatology**, v. 139, n. 12, p.1627-1632, 2003b.

GRIFFITHS, C. *et al.* A phase III, multicenter, randomized study comparing ustekinumab and etanercept for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 60, n. 3, p.AB166-AB166, 2009.

GRIFFITHS, C. *et al.* Ustekinumab treatment in patients with moderate to severe psoriasis who are nonresponders to etanercept: Results from a phase III clinical trial. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 62, n. 3 Suppl 1, p.AB137, 2010a.

GRIFFITHS, C. E. *et al.* Comparison of ustekinumab and etanercept for moderate-to-severe psoriasis. **The New England journal of medicine**, v., n. 2, p.118-128, 2010b. Disponível em:<<http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clcentral/articles/856/CN-00734856/frame.html>>. Acesso em: 09.2011

KAVANAUGH, A. *et al.* Infliximab improves health related quality of life and physical function in patients with psoriatic arthritis. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v., n. 4, p.471-477, 2006a. Disponível em:<<http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clcentral/articles/929/CN-00551929/frame.html>>. Acesso em: 08.2011

KAVANAUGH, A. *et al.* Effect of infliximab therapy on employment, time lost from work, and productivity in patients with psoriatic arthritis. **The Journal of Rheumatology**, v. 33, n. 11, p.2254-2259, 2006b.

KAVANAUGH, A. *et al.* Golimumab, a New Human Tumor Necrosis Factor alpha Antibody, Administered Every Four Weeks as a Subcutaneous Injection in Psoriatic Arthritis Twenty-Four-Week Efficacy and Safety Results of a Randomized, Placebo-Controlled Study. **Arthritis and Rheumatism**, v. 60, n. 4, p.976-986, 2009.

KAVANAUGH, A. *et al.* The Infliximab Multinational Psoriatic Arthritis Controlled Trial (IMPACT): results of radiographic analyses after 1 year. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 65, n. 8, p.1038-1043, 2006c.

KAVANAUGH, A. *et al.* Infliximab maintains a high degree of clinical response in patients with active psoriatic arthritis through 1 year of treatment: results from the IMPACT 2 trial. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v., n. 4, p.498-505, 2007. Disponível em:<<http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clcentral/articles/968/CN-00576968/frame.html>>. Acesso em: 07.2011

KIMBALL, A. *et al.* Safety and Efficacy of ABT-874, a Fully Human Interleukin 12/23 Monoclonal Antibody, in the Treatment of Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis: Results of a Randomized, Placebo-Controlled, Phase 2 Trial. **Archives of dermatology**, v. 144, n. 2, p.200-207, 2008.

KIMBALL, A. B. *et al.* The effect of adalimumab on improving work productivity among moderate to severe psoriasis patients. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 60, n. 3 SUPPL 1, p.AB180, 2009.

KIMBALL, A. B. *et al.* Efficacy and safety of ABT-874, a monoclonal anti-interleukin 12/23 antibody, for the treatment of chronic plaque psoriasis: 36-week observation/retreatment and 60-week open-label extension phases of a randomized phase II trial. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 64, n. 2, p.263-274, 2011.

KRUEGER, G. G. Clinical response to alefacept: results of a phase 3 study of intravenous administration of alefacept in patients with chronic plaque psoriasis. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 17 Suppl 2, n., p.17-24, 2003.

KRUEGER, G. G. *et al.* A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study evaluating efficacy and tolerability of 2 courses of alefacept in patients with chronic plaque psoriasis. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 47, n. 6, p.821-833, 2002.

KRUEGER, G. G. *et al.* Patient-reported outcomes of psoriasis improvement with etanercept therapy: results of a randomized phase III trial. **British Journal of Dermatology**, v. 153, n. 6, p.1192-1199, 2005.

KRUEGER, J. *et al.* The Molecular Profile of Psoriatic Skin in Responders to Ustekinumab or Etanercept Following Twelve Weeks of Treatment: Results from the ACCEPT Trial: P109. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 62, n. 3, p.AB13, 2011.

LANGLEY, R. G. *et al.* Safety profile of intravenous and subcutaneous siplizumab, an anti-CD2 monoclonal antibody, for the treatment of plaque psoriasis: results of two randomized, double-blind, placebo-controlled studies. **International Journal of Dermatology**, v. 49, n. 7, p.818-828, 2010a.

LANGLEY, R. G. *et al.* Ustekinumab significantly improves symptoms of anxiety, depression, and skin-related quality of life in patients with moderate-to-severe psoriasis: Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 63, n. 3, p.457-465, 2010b.

LEBWOHL, M. *et al.* An international, randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial of intramuscular alefacept in patients with chronic plaque psoriasis. **Archives of dermatology**, v. 139, n. 6, p.719-727, 2003a.

LEBWOHL, M. *et al.* Ustekinumab Significantly Improves Health-Related Quality Of Life In Patients With Moderate To Severe Psoriasis: PSS41. **Value in Health**, v. 11, n. 6, p.A622, 2008.

LEBWOHL, M. *et al.* Ustekinumab Reduces Itch, Bodily Pain, And Fatigue In Patients With Moderate-To-Severe Psoriasis: PSY42. **Value in health**, v., n., p.A138, 2009.

LEBWOHL, M. *et al.* Ustekinumab improves health-related quality of life in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from the PHOENIX 1 trial. **The British journal of dermatology**, v., n. 1, p.137-146, 2010. Disponível em:<<http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clcentral/articles/778/CN-00743778/frame.html>>. Acesso em: 07.2011

LEBWOHL, M. *et al.* A novel targeted T-cell modulator, efalizumab, for plaque psoriasis. **New England Journal of Medicine**, v. 349, n. 21, p.2004-2013, 2003b.

LEONARDI, C. *et al.* Adalimumab for Treatment of Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis of the Hands and Feet: Efficacy and Safety Results From REACH, a Randomized, Placebo-Controlled, Double-blind Trial. **Archives of dermatology**, v., n., 2010.

LEONARDI, C. L. *et al.* Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). **Lancet**, v. 371, n. 9625, p.1665-1674, 2008.

LEONARDI, C. L. *et al.* Extended efalizumab therapy improves chronic plaque psoriasis: Results from a randomized phase III trial. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 52, n. 3, p.425-433, 2005.

LEONARDI, C. L. *et al.* Etanercept as monotherapy in patients with psoriasis. **New England Journal of Medicine**, v. 349, n. 21, p.2014-2022, 2003.

MEASE, P. J. *et al.* Alefacept in combination with methotrexate for the treatment of psoriatic arthritis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. **Arthritis and Rheumatism**, v., n. 5, p.1638-1645, 2006. Disponível em:<<http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clcentral/articles/791/CN-00564791/frame.html>>. Acesso em: 08.2011

MEASE, P. J. *et al.* Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomised trial. **Lancet**, v. 356, n. 9227, p.385-390, 2000.

MEASE, P. J. *et al.* Patient-reported outcomes in a randomized trial of etanercept in psoriatic arthritis. **The Journal of Rheumatology**, v. 37, n. 6, p.1221-1227, 2010.

MEASE, P. J. *et al.* Etanercept treatment of psoriatic arthritis - Safety, efficacy, and effect on disease progression. **Arthritis and Rheumatism**, v. 50, n. 7, p.2264-2272, 2004.

MENTER, A. *et al.* Impact of efalizumab on psoriasis-specific patient-reported outcomes. Results from three randomized, placebo-controlled clinical trials of moderate to severe plaque psoriasis. **Journal of Drugs in Dermatology**, v. 3, n. 1, p.27-38, 2004.

MENTER, A. *et al.* Short- and long-term efficacy and safety of adalimumab in a pivotal phase III study in adult patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis: P19. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 56, n. 2, p.AB5, 2007a.

MENTER, A. *et al.* Efficacy and safety of adalimumab across subgroups of patients with moderate to severe psoriasis. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 63, n. 3, p.448-456, 2010.

MENTER, A. *et al.* Efficacy and safety observed during 24 weeks of efalizumab therapy in patients with moderate to severe plaque psoriasis. **Archives of dermatology**, v., n. 1, p.31-38, 2005.

Disponível em:<<http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clcentral/articles/040/CN-00503040/frame.html>>. Acesso em: 08.2011

MENTER, A. *et al.* A randomized comparison of continuous vs. intermittent infliximab maintenance regimens over 1 year in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v., n. 1, p.31.e31-15, 2007b. Disponível

em:<<http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clcentral/articles/883/CN-00576883/frame.html>>. Acesso em: 09.2011

MENTER, A. *et al.* Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: A randomized, controlled phase III trial. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 58, n. 1, p.106-115, 2008.

ORTONNE, J. *et al.* Certolizumab pegol, the first pegylated anti-TNF alpha, is effective and well tolerated in patients with moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: preliminary data from a phase II study. **Journal of European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 21, n. Suppl 1, p.26, 2007.

ORTONNE, J. P. Clinical response to alefacept: results of a phase 3 study of intramuscular administration of alefacept in patients with chronic plaque psoriasis. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV**, v., n., p.12-16, 2003. Disponível

em:<<http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clcentral/articles/894/CN-00456894/frame.html>>. Acesso em: 08.2011

ORTONNE, J. P. *et al.* Alefacept-induced decreases in circulating blood lymphocyte counts correlate with clinical response in patients with chronic plaque psoriasis. **European Journal of Dermatology**, v. 13, n. 2, p.117-123, 2003.

ORTONNE, J. P. *et al.* Impact of efalizumab on patient-reported outcomes in high-need psoriasis patients: results of the international, randomized, placebo-controlled Phase III Clinical Experience Acquired with Raptiva (CLEAR) trial [NCT00256139]. **BMC dermatology**, v., n., p.13, 2005. Disponível

em:<<http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clcentral/articles/616/CN-00553616/frame.html>>. Acesso em: 09.2011

PALLER, A. S. *et al.* Long-term etanercept in pediatric patients with plaque psoriasis. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 63, n. 5, p.762-768, 2010.

PALLER, A. S. *et al.* Etanercept treatment for children and adolescents with plaque psoriasis. **New England Journal of Medicine**, v. 358, n. 3, p.241-251, 2008.

PAPP, K. *et al.* The treatment of moderate to severe psoriasis with a new anti-CD11a monoclonal antibody. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 45, n. 5, p.665-674, 2001.

PAPP, K. A. *et al.* Efalizumab for the treatment of psoriatic arthritis. **Journal of Cutaneous Medicine and Surgery**, v. 11, n. 2, p.57-66, 2007.

PAPP, K. A. *et al.* Efalizumab retreatment in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 54, n. 4 Suppl 1, p.S164-170, 2006.

PAPP, K. A. *et al.* A global phase III randomized controlled trial of etanercept in psoriasis: safety, efficacy, and effect of dose reduction. **British Journal of Dermatology**, v. 152, n. 6, p.1304-1312, 2005.

PAPP, K. A. *et al.* Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). **Lancet**, v. 371, n. 9625, p.1675-1684, 2008.

REICH, K. *et al.* Once-Weekly Administration of Etanercept 50 mg Improves Patient-Reported Outcomes in Patients with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. **Dermatology**, v. 219, n. 3, p.239-249, 2009.

REICH, K. *et al.* Benefit-risk analysis of adalimumab versus methotrexate and placebo in the treatment of moderate to severe psoriasis: comparison of adverse event-free response days in the CHAMPION trial. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 63, n. 6, p.1011-1018, 2010.

REICH, K. *et al.* Infliximab treatment improves productivity among patients with moderate-to-severe psoriasis. **European journal of dermatology : EJD**, v., n. 5, p.381-386, 2007.

REICH, K. *et al.* Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial. **Lancet**, v. 366, n. 9494, p.1367-1374, 2005.

REICH, K. *et al.* Ustekinumab Improves Work Productivity And Decreases Workdays Missed Due To Psoriasis In Patients With Moderate To Severe Psoriasis. **Value Health**, v. 11, n. 3, p.A298, 2008.

REICH, K. *et al.* Improvement in quality of life with infliximab induction and maintenance therapy in patients with moderate-to-severe psoriasis: a randomized controlled trial. **British Journal of Dermatology**, v. 154, n. 6, p.1161-1168, 2006.

REVICKI, D. *et al.* Impact of adalimumab treatment on health-related quality of life and other patient-reported outcomes: results from a 16-week randomized controlled trial in patients with moderate to severe plaque psoriasis. **British Journal of Dermatology**, v. 158, n. 3, p.549-557, 2007a.

REVICKI, D. A. *et al.* Impact of adalimumab treatment on patient-reported outcomes: Results from a Phase III clinical trial in patients with moderate to severe plaque psoriasis. **Journal of Dermatological Treatment**, v. 18, n. 6, p.341-350, 2007b.

RICH, P. *et al.* Nail psoriasis improvement is maintained in patients with moderate to severe psoriasis treated with infliximab: P2716. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v., n., 2007.

RICH, P. *et al.* Baseline nail disease in patients with moderate to severe psoriasis and response to treatment with infliximab during 1 year. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 58, n. 2, p.224-231, 2008.

RITCHLIN, C. Efficacy and safety of infliximab for the treatment of psoriatic arthritis. **Nature Clinical Practice Rheumatology**, v. 2, n. 6, p.300-301, 2006.

SATTAR, N. *et al.* Effects of tumor necrosis factor blockade on cardiovascular risk factors in psoriatic arthritis: a double-blind, placebo-controlled study. **Arthritis and Rheumatism**, v. 56, n. 3, p.831-839, 2007.

SAURAT, J. H. *et al.* Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). **The British journal of dermatology**, v. 158, n. 3, p.558-566, 2008.

SCHENKEL, B. *et al.* Ustekinumab is associated with significant improvements in overall health-related quality of life in moderate-to-severe psoriasis patients. **Value in Health**, v. 12, n. 7, p.A528, 2009.

SHIKIAR, R. *et al.* The validity and responsiveness of three quality of life measures in the assessment of psoriasis patients: results of a phase II study. **Health and Quality of Life Outcomes**, v. 4, n. 71, p.01-12, 2006.

SHIKIAR, R. *et al.* Adalimumab treatment is associated with improvement in health-related quality of life in psoriasis: Patient-reported outcomes from a Phase II randomized controlled trial. **Journal of Dermatological Treatment**, v. 18, n. 1, p.25-31, 2007.

SIEGFRIED, E. C. *et al.* Intermittent etanercept therapy in pediatric patients with psoriasis. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 63, n. 5, p.769-774, 2010.

STERRY, W. *et al.* Efalizumab for patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis: Results of the international randomised, controlled phase III clinical experience acquired with raptiva (clear) trial. **Journal of Investigative Dermatology**, v. 123, n. 2, p.386, 2004.

TORII, H.; NAKAGAWA, H. Infliximab monotherapy in Japanese patients with moderate-to-severe plaque psoriasis and psoriatic arthritis. A randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial. **Journal of Dermatological Science**, v. 59, n. 1, p.40-49, 2010.

TYRING, S. *et al.* Etanercept and clinical outcomes, fatigue, and depression in psoriasis: double-blind placebo-controlled randomised phase III trial. **The Lancet**, v. 367, n. 9504, p.29-35, 2006.

VAN DE KERKHOF, P. C. M. *et al.* Once weekly administration of etanercept 50 mg is efficacious and well tolerated in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: a randomized controlled trial with open-label extension. **British Journal of Dermatology**, v. 159, n. 5, p.1177-1185, 2008.

VAN DER HEIJDE, D. *et al.* Infliximab inhibits progression of radiographic damage in patients with active psoriatic arthritis through one year of treatment: Results from the induction and maintenance psoriatic arthritis clinical trial 2. **Arthritis and Rheumatism**, v. 56, n. 8, p.2698-2707, 2007.